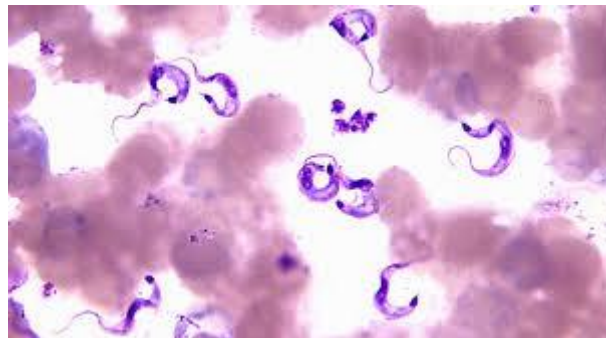




**ENFERMEDAD DE CHAGAS IMPORTADA:  
ANÁLISIS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO,  
DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO  
EN UN CENTRO DE REFERENCIA**



**Tesis Doctoral**

**Marta Arsuaga Vicente**

**Madrid 2017**

**A Ber y a Paula.**

## AGRADECIMIENTOS

Llevaba años queriendo hacer la tesis y varios fueron los maestros que intentaron persuadirme de ello. El primero el Dr. Manuel Fernández Guerrero durante mis años de residencia y el segundo el Dr. Germán Ramírez Olivencia durante los primeros años que empecé a trabajar en el Hospital Carlos III. Ambos pusieron entusiasmo en que realizara la tesis pero diversas circunstancias de la vida no me dejaron llevar a buen puerto el proyecto. Agradecerles a ambos su dedicación y empeño y todas sus enseñanzas.

A mis directores de tesis que me han permitido aprender junto a ellos. A Miguel Górgolas que en gran parte le debo el estar metida en este mundo de las enfermedades tropicales, ya que primero con el Curso de Medicina Tropical, después con el Título de Experto y más adelante con el Master de Tropicales me fue introduciendo en esta patología que ahora es mi dedicación. Gracias a él he podido disfrutar de todas las enseñanzas que ofrece un hospital rural etíope como es el de Gambo. Haber podido formarme a su lado es una suerte y una gran satisfacción. A Marta Díaz que me ha impulsado a dar el último empujón, que me ha facilitado el trabajo, que me ha dedicado su valioso tiempo y que además de ser mi directora, es una gran compañera de trabajo de la que aprendo cada día, con la que es muy fácil trabajar y a la que considero una amiga.

Al resto de mis compañeros de la Unidad de Medicina Tropical, médicos, enfermeros y auxiliares que me facilitan el trabajo y de los aprendo cada día.

A Sabino Puente, gracias a él estoy hoy aquí.

A mi actual jefe, José Ramón Arribas con el que es un placer trabajar y aprender y que está ayudándome a impulsar mi actividad científica. Gracias a él le estoy perdiendo el temor a escribir artículos.

A mi familia que me ha apoyado siempre en todo lo que he hecho y en las decisiones que he tomado; mi padre, mi madre y mi hermana.

A Ber, mi marido, que me facilita la existencia y me concede el tiempo para escribir la tesis mientras él se dedica a la remodelación de la casa con sus maderas. A Paula, que crece dentro de mí mientras escribo estas palabras moviéndose con energía y apremiándome para que termine esta tesis y pueda dedicarle todo mi tiempo cuando nazca.

## ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS .....	9
RESUMEN ESTRUCTURADO.....	13
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	15
I.INTRODUCCIÓN .....	17
1.1. Historia de la Enfermedad.....	18
1.2. Epidemiología de la Enfermedad. ....	20
1.3. El parásito.....	21
1.4. Vías de transmisión. ....	24
1.5. Patogénesis de la enfermedad.....	26
1.6. Cuadro clínico.....	28
1.7. Diagnóstico de la enfermedad de Chagas.....	35
1.8. Biomarcadores de la enfermedad en estudio.....	37
1.9. Tratamiento de la enfermedad de Chagas.....	38
1.10. Enfermedad de Chagas en Europa y España (101).....	45
1.11. Enfoque sociocultural de la Enfermedad de Chagas.....	48
II. JUSTIFICACIÓN .....	49
III. OBJETIVOS .....	53
IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....	57
4.1. Diseño del Estudio.....	58
4.2. Población de Estudio.....	58
4.3. Análisis estadístico. ....	60
4.4. Descripción de las características clínico-epidemiológicas.....	61
4.5. Grado de afectación orgánica. ....	62
4.6. Pruebas serológicas y de biología molecular para el diagnóstico de Enfermedad de Chagas. ....	70
4.7. Tratamiento.....	74
4.8. Efectividad.....	76
4.9. Cronograma de seguimiento de los pacientes con enfermedad de Chagas.....	76
4.10. Limitaciones. ....	77

4.11. Aspectos éticos y confidencialidad de datos.....	78
V. RESULTADOS .....	79
5.1. Resultados del análisis de los datos epidemiológicos generales. ....	80
5.2. Resumen de los test serológicos y de biología molecular en el momento de la inclusión. ....	82
5.3. Distribución según la sintomatología presentada.....	83
5.4. Distribución según los resultados encontrados en las pruebas de extensión. ....	84
5.5. Relación entre la presentación de sintomatología en los pacientes y la aparición de alteraciones en las pruebas de extensión. ....	94
5.6. Según el tratamiento de primera línea recibido. ....	96
5.7. Tratamiento de segunda línea. ....	102
5.8. Resultados en la evaluación postratamiento.....	105
5.9. Adherencia al tratamiento y al seguimiento tras el tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Chagas. ....	107
5.10. Según la coexistencia de otras infecciones endémicas en la misma zona que la Enfermedad de Chagas. ....	108
VI. DISCUSIÓN.....	111
6.1. Datos demográficos y epidemiología.....	112
6.2. Análisis de test serológicos y de biología molecular. ....	113
6.3. Según la sintomatología presentada y los hallazgos en las pruebas de extensión en el momento del diagnóstico. ....	115
6.4. Relación entre los síntomas presentados y la aparición de alteraciones en las pruebas de extensión. ....	120
6.5. Según el tratamiento de primera línea recibido. ....	121
6.6. Tratamiento de segunda línea. ....	124
6.7. Evaluación postratamiento. ....	125
6.8. Adherencia al tratamiento y al seguimiento tras el tratamiento.....	127
6.9. Coexistencia con otras infecciones en pacientes con Enfermedad de Chagas. ....	128
VII. CONCLUSIONES .....	131
VIII. ANEXOS .....	135
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	141

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Mapa de extensión del Gran Chaco. Fuente: Organización Panamericana de Salud (OPS)/ OMS .....	18
Figura 2. Ciclo del <i>T. cruzi</i> . Fuente: CDC.....	22
Figura 3. Distribución de linajes de <i>T. cruzi</i> en Latinoamérica .....	23
Tabla 1. Estratificación del riesgo de la enfermedad de Chagas según Barbosa (Barbosa) y Barbosa y Nunes .....	32
Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento antiparasitario según nivel de evidencia. ....	41
Figura 4. Casos estimados de Enfermedad de Chagas a nivel mundial. Fuente : CDC. 2009.....	46
Tabla 3. Cribado de Enfermedad de Chagas en la donación de hemoderivados, trasplante de órgano sólido, donación de cordón umbilical y prevención de la transmisión vertical.....	47
Figura 5. Países cuya Legislación de Donación de Sangre contempla medidas de control de Chagas.....	47
Tabla 4. Escala de Rassi.....	66
Figura 6. Gráfica de PCR a tiempo real (curva color pistacho). Electroforesis PCR a tiempo final (gel en fondo oscuro, las bandas que brillan se consideran PCR positiva). Paciente con Enfermedad de Chagas y chagoma cerebral.....	73
Figura 7. Distribución por sexos .....	80
Figura 8. Distribución según país de procedencia.....	81
Figura 9. Gráfico de distribución de pacientes diagnosticados por año de Enfermedad de Chagas.....	82

Tabla 5. Resultados de los test serológicos y PCR de T. cruzi de todos los casos.....	82
Tabla 6. Síntomas referidos en la visita de inclusión al estudio .....	83
Tabla 7. Presencia de síntomas distribuidos por sexo, edad y PCR basal.....	84
Tabla 8. Número de alteraciones electrocardiográficas encontradas en el ECG.....	84
Tabla 9. Tipo de alteraciones encontradas en el ECG .....	85
Tabla 10. Alteraciones en ECG separado por sexos .....	85
Tabla 11. Alteraciones encontradas en ECG estratificadas por PCR basal .....	85
Tabla 12. Alteraciones en la radiografía antero-posterior y lateral de tórax.....	86
Tabla 13. Alteraciones encontradas en el holter.....	86
Tabla 14. Alteraciones halladas en el ECC .....	87
Tabla 15. Alteraciones en la RMN cardíaca .....	88
Figura 10. Imagen de RMN cardíaca de paciente con enfermedad de Chagas con presencia de aneurisma apical pequeño y realce tardío circunscrito en ápex de ventrículo izquierdo.....	88
Tabla 16. Escala de Rassi .....	89
Tabla 17. Pacientes que presentan alguna alteración cardíaca en las pruebas de extensión .....	89
Tabla 18. Distribución de TGI (n=160) y enema opaco (n=161) y alteraciones encontradas.....	90
Figura 11. Distribución de la severidad de la dilatación de intestino grueso mediante enema opaco.....	92
Tabla 19. Afectación mixta según sexo, edad y PCR basal .....	93
Tabla 20. Pacientes que presentan alteraciones cardíacas de cualquier tipo en ECG, ECC, radiografía y holter en relación a la PCR basal.....	94
Tabla 21. Pacientes con alteraciones en EO o TGI en relación a la PCR basal.....	94



Tabla 22. Correlación de síntomas cardiológicos y alteración en pruebas de extensión.....	95
Tabla 23. Correlación entre sintomatología digestiva y alteraciones en las pruebas de extensión.....	96
Tabla 24. Diferencias por sexo en la duración de tratamiento.....	97
Tabla 25. Efectos adversos atribuidos al tratamiento con benznidazol.....	98
Tabla 26. Descripción de EA por edad en tratamiento de primera línea.....	99
Tabla 27. Día de aparición de EA en los dos sexos.....	99
Tabla 28. Tratamientos sintomáticos pautados para los EA.....	100
Tabla 29. EA que causaron abandono del tratamiento.....	100
Figura 12. Toxicodermia secundaria a benznidazol.....	101
Tabla 30. EA asociados a los diferentes tratamientos.....	102
Tabla 31. Efectos adversos del tratamiento de segunda línea.....	103
Tabla 32. Suspensión de tratamiento de segunda línea asociado a la aparición de EA.....	103
Tabla 33. Datos de PCR postratamiento.....	106
Tabla 34. Negativización de PCR en pacientes que de forma basal presentaban PCR positiva.....	107
Tabla 35. Asociación de EA según el tratamiento utilizado.....	107
Tabla 36. Co-infecciones encontradas.....	108
Tabla 37. Presencia de eosinofilia en relación a co-infecciones.....	109
Tabla 38. Asociación de eosinofilia y co-infección por <i>Strongyloides</i> .....	109
Tabla 39. Eosinofilia pre y postratamiento en relación a PCR basal.....	110

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **INTRODUCCIÓN.**

La enfermedad de Chagas es una patología parasitaria que forma parte de la lista de las diecisiete enfermedades desatendidas según la Organización Mundial de la Salud. Se extiende de forma autóctona por Centro y Sur América y de forma importada a nivel mundial, con predominio por Estados Unidos y Europa, destacando España. La clínica de la enfermedad es muy variable según la vía de contagio y según la fase de evolución de la enfermedad y cada una de estas precisará una atención especial en cuanto al diagnóstico y el manejo de la misma. A pesar del descubrimiento hace más de 100 años por Carlos Chagas son muchas las incógnitas que quedan por descifrar.

### **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional.

Durante el periodo de enero de 2013 a Julio de 2015 en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital La Paz-Carlos III, se reclutaron a todos los pacientes diagnosticados en Enfermedad de Chagas mediante dos pruebas serológicas diferentes a los que se les prescribió tratamiento tripanocida.

### **RESULTADOS.**

Se obtuvieron datos de 182 pacientes, de los cuales 145 terminaron el seguimiento completo durante un año postratamiento. La mayoría de la población eran

mujeres (73,1%) con media de edad de 40,8 años (DT  $\pm$ 9) procedentes en el 97,3% de Bolivia. La PCR positiva en el momento del diagnóstico se encontró en un 34,6% de los pacientes, de estos un 24,17% negativizaron la misma en algún momento postratamiento, los demás perdieron el seguimiento. El 27,2% de los pacientes presentaban alguna alteración en las pruebas de extensión cardiaca y un 18,07% en las de extensión digestiva. No se encontró correlación entre la PCR positiva al diagnóstico y las alteraciones orgánicas. La tasa de efectos secundarios con el tratamiento fue frecuente y en ocasiones grave lo que llevó a la suspensión de tratamiento, con benznidazol entre 24,8% y un 20% y con nifurtimox 58,3%. Se encontraron más efectos adversos con nifurtimox (76,9%  $p=0,040$ ) que con benznidazol tanto en primera como segunda línea de tratamiento (52,9%-30%).

## **CONCLUSIONES.**

La PCR se considera de baja rentabilidad diagnóstica en la fase crónica por las bajas e intermitentes parasitemias que presentan los pacientes en fase crónica. Los datos del estudio apoyan la realización de pruebas de extensión con independencia de la sintomatología, ya que hasta un 14,4% y un 56,3% de pacientes asintomáticos presentaban alguna alteración cardiaca o digestiva respectivamente. Durante el estudio se pierde el seguimiento de un 20,3% de los pacientes, lo que lleva a pensar que se precisan de otras estrategias de diagnóstico, de seguimiento que implique menos visitas a las consultas y para el desarrollo de fármacos con mejor perfil de seguridad

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Ac- anti HBc	Anticuerpo del core de hepatitis B
Ac- anti HBs	Anticuerpo de superficie de hepatitis B
Ag- HBs	Antígeno de superficie de hepatitis B.
Anti- VHC	Anticuerpo de hepatitis C
BAV	Bloqueo auriculoventricular
BNP	Péptido natriurético auricular
BRDHH	Bloqueo de rama derecha.
BRIHH	Bloqueo de rama izquierda
DNA	Ácido desoxiribunocleico
DPN	Disnea paroxística Nocturna
E	Especificidad
EA	Efectos Adversos
EV	Extrasístoles ventriculares
ECC	Ecocardiograma
ECG	Electrocardiograma.
ELISA:	Enzima inmunoensayo
EMG	Electromiograma.
EO:	Enema Opaco
EV:	Extrasístoles ventriculares
FA	Fibrilación auricular.
FC:	Frecuencia cardiaca
FTA:	test treponémico (sífilis)

GGT	Transaminasa glutamil transpeptidasa
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética
GPT:	Transaminasa glutámico pirúvica
HARI.	Hemibloqueo anterior de rama izquierda
ICC	Insuficiencia cardiaca
ICT	:Inmunocromatografía
IFA	Inmunofluorescencia directa
LPM	Latidos por minuto
NET	Necrolisis epidérmica tóxica
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RPR	Prueba reagina plasmática rápida
S	Sensibilidad.
SD. DRESS	Síndrome de hipersensibilidad secundario a fármaco con eosinofilia y afectación sistémica
T:	<i>Trypanosoma.</i>
TGI	Tránsito gastrointestinal
TSPV	Taquicardia supraventricular
TVNS	Taquicardia ventricular no sostenida
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

∴

## **I.INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad de Chagas forma parte de la lista de las diecisiete enfermedades olvidadas o desatendidas según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es causa de una importante morbilidad en países de renta baja y constituye la principal causa de muerte por enfermedad parasitaria (OMS) (1)(2).

Esta producida por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) y es endémica en el continente americano, desde Norteamérica (México y algunas zonas del sur de Estados Unidos) hasta el cono sur (Chile y Argentina). Las islas del Caribe están libres de la enfermedad (3). La mayor incidencia de la enfermedad ocurre en la región del Gran Chaco (Figura 1), que comprende algunas regiones de Bolivia, Paraguay, sur de Brasil y norte de Argentina.

**Figura 1. Mapa de extensión del Gran Chaco. Fuente: Organización Panamericana de Salud (OPS)/ OMS**



### **1.1. Historia de la Enfermedad.**

Se cree que la enfermedad llegó al continente americano a través de la migración de murciélagos, hace unos 7 a 10 millones de años (4). Se ha hallado ácido desoxirribonucleico (DNA) de *T. cruzi* en una momia humana de 560 años de

antigüedad y en un fragmento de hueso humano de 4.500-7.000 años en excavaciones de Brasil (5)(6). Desde el siglo XVI hay numerosas publicaciones donde se describen pacientes con los síntomas típicos de la enfermedad. La primera publicación clínica que sugiere síntomas intestinales secundarios a la enfermedad de Chagas proviene de un libro publicado en 1701 por el médico portugués Miguel Días Pimenta (7). En 1735, otro médico portugués, Luís Gomes Ferreira escribió acerca de las megavísceras producidas en esta enfermedad, en ese momento se desconocía el origen parasitario de la misma.

Charles Darwin escribió en su diario que una noche sufrió la picadura de una vinchuca; más tarde se conoció que presentaba la enfermedad (8).

La enfermedad y el principal modo de transmisión a través de los triatominos. Fue descrita por Carlos Chagas en 1909 (9) (4). Chagas diseccionó los vectores encontrando numerosos tripanosomas a los que nombró en reconocimiento a su mentor, el doctor Oswaldo Cruz, como *Trypanosoma cruzi*. En 1912 se detectó la infección en un armadillo, dando lugar al descubrimiento del primer reservorio selvático (10). Más adelante en el siglo XX Salvador Mazza planteó la hipótesis de que la enfermedad podía ser transmitida a través de la infusión de hemoderivados (11) (12).

El descubrimiento de los dos tratamientos actuales para la enfermedad no llegó hasta la segunda mitad del siglo XX; en 1966 el benznidazol y posteriormente, en 1970 el nifurtimox (4) (13).



## **1.2.Epidemiología de la Enfermedad.**

La prevalencia global de la enfermedad de Chagas ha ido disminuyendo a lo largo de las últimas décadas. En 1991 se estimaban 18 millones de afectados y en el año 2010 entre 7 y 10 millones (14). La prevalencia en Bolivia es el 6,8%, en Argentina 4,1%, en El Salvador 3,4%, en Honduras 3,1% y en Paraguay 2,5% (3). El tamaño de la población en riesgo de contraer la enfermedad también ha disminuido, pasando de 100 millones en 1990 a 28 millones en 2006 (15). Se considera que la incidencia anual es menor del 1%, aunque en zonas hiperendémicas como el Chaco boliviano, puede ascender hasta un 4% (14). La mortalidad anual se estima en unas 10.000 personas (16).

La enfermedad de Chagas es la etiología más frecuente de miocardiopatía en América Latina, siendo la principal causa de muerte cardiovascular entre los 30 y los 50 años (17). Su distribución está claramente asociada a la pobreza en zonas rurales porque es donde habitan los triatominos (18). Entre la década de los 70 y 80 se produjo la migración personas de zonas rurales a las ciudades, originándose un ciclo urbano.

Actualmente, se pueden observar pacientes con enfermedad de Chagas en grandes ciudades americanas y de Europa, debido a los movimientos migratorios (19) (20). Según las estadísticas del año 2009, en Estados Unidos viven unos 300.167 pacientes infectados de Chagas. Según un estudio publicado en 2012, en España viven entre 47.000- 67.000 enfermos de Chagas (3).

### 1.3. El parásito.

*T. cruzi* es un protozoo de la familia *Trypanosomatidae*, orden Kinetoplastida y género *Trypanosoma* (3). Este género está constituido por cerca de 20 especies de las que dos son patógenas para el ser humano:

- *T. cruzi*: agente etiológico de la enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana.
- *T. brucei*: agente etiológico de la enfermedad del sueño o Tripanosomiasis africana.

Cada una de estas dos especies está delimitada a un continente diferente, sin que exista solapamiento de sus áreas endémicas.

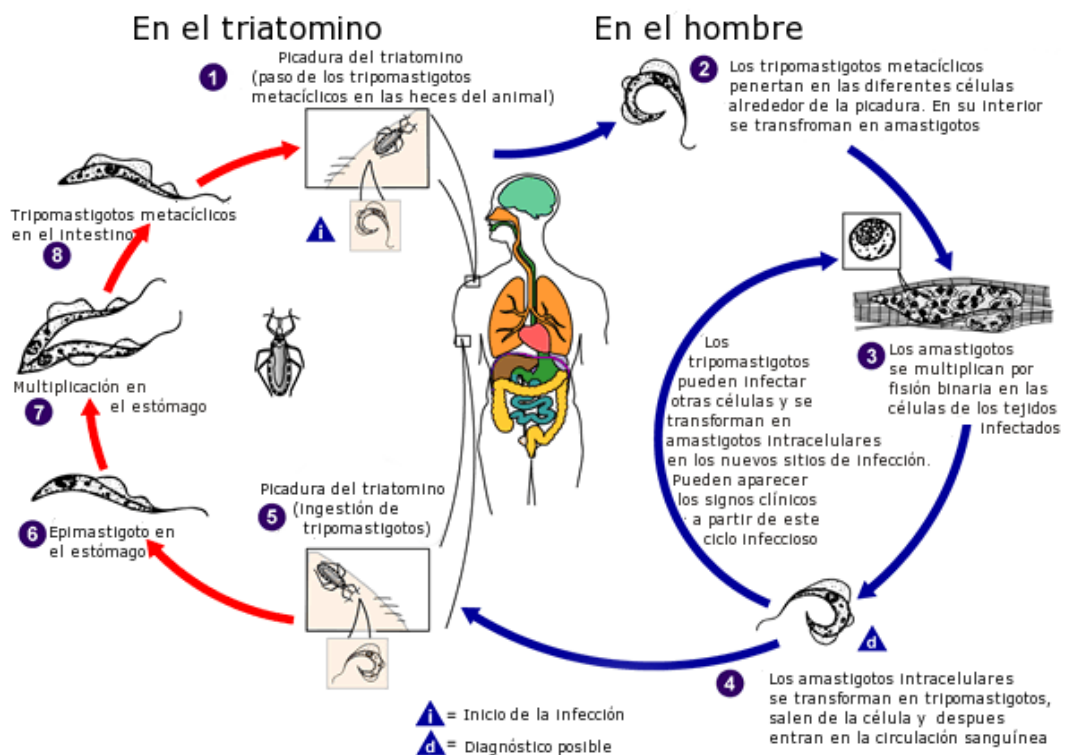
*T. cruzi* pasa por tres fases morfológicas: epimastigote, amastigote y tripomastigote. Se multiplica en el huésped mamífero de manera discontinua en forma de amastigote y completa su desarrollo en el intestino posterior del vector, transformándose en tripomastigote (forma infectiva) que saldrá a través de las heces.

Así, cuando un triatomino infectado pica a un ser humano o a otros mamíferos puede transmitirle la infección a través de la inoculación de las heces por el punto de entrada de la picadura, ya que a la vez que se alimenta de sangre, el triatoma defeca (Figura 2).

Al introducirse el tripomastigote, este es fagocitado por los macrófagos en cuyo citoplasma se transforma en amastigote y se divide por fisión binaria. A los 5 días vuelve de nuevo al estadio de tripomastigote, se rompe la célula y se distribuye por el organismo a través de la circulación sanguínea y linfática, penetrando en las células de los tejidos por los que tiene especial tropismo (tejido miocárdico y tubo digestivo principalmente), donde se transforma de nuevo en amastigote.

Periódicamente estos amastigotes intracelulares pasan al estadio de tripomastigotes metacíclicos y se liberan a sangre, momento en el que pueden ser ingeridos por otro vector. En el interior del vector pasa a la porción media del tubo digestivo donde se diferencia a epimastigote (forma de reproducción asexual en el vector), se multiplica por fisión binaria y migra a la porción final del tubo digestivo quedando anclado a la pared por su flagelo donde se transforma de nuevo a tripomastigote metacíclico y sale con las heces la próxima vez que el insecto se alimenta, infectando a otro ser humano y cerrando así el ciclo.

**Figura 2: Ciclo del *T. cruzi*. Fuente: CDC.**



Los huéspedes definitivos son, además del ser humano, animales vertebrados domésticos (perros y gatos) y silvestres (armadillos, zarigüeyas, murciélagos y ratas comunes), los cuales además de por la picadura pueden infectarse comiendo estos

insectos. Animales de los que puede también alimentarse el vector pero que son refractarios a la infección son: pájaros, reptiles y anfibios (21).

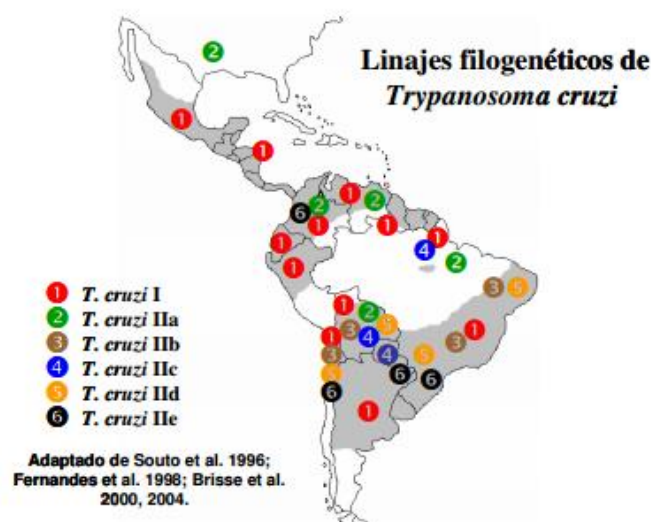
Se han descrito tres linajes diferentes de *T. cruzi* cuya distribución geográfica se puede observar en la Figura 3 (3):

-*T. cruzi I*: asociado con enfermedad en el ser humano en todos los países endémicos al norte del Amazonas, predomina en el ciclo selvático y parece ser menos resistente a fármacos.

-*T. cruzi II*: asociado con daño orgánico en el ser humano en los países del Cono Sur como Brasil y Argentina, predomina en el ciclo doméstico y parece responder peor al tratamiento.

-*T. cruzi III*: recientemente descrito (2006), no se ha relacionado claramente con ningún grado de afectación orgánica.

**Figura 3. Distribución de linajes de *T. cruzi* en Latinoamérica (22).**



## 1.4. Vías de transmisión.

### 1.4.1.A través de vector.

La principal vía de transmisión de la Enfermedad de Chagas al humano y a unas 150 especies de mamíferos domésticos y salvajes es a través de vector, los triatominos (23). Pertenecen a la familia *Reduviidae* y subfamilia de *Triatominae* y aunque se conocen alrededor de 140 especies diferentes, solo algunas son vectores competentes para el *T. cruzi*, Los principales vectores son (3):

- En el Cono Sur: *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis* y *Pastrongylus magistus*.
- Regiones Andinas: *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata*.
- Centroamérica: *Triatoma dimidiata* y *Triatoma barberi*.

### 1.4.2.Vía vertical.

La transmisión vertical es otra posibilidad y se considera que el riesgo es de un 5% en mujeres embarazadas en fase crónica. Se ha postulado que la presencia de mayor parasitemia en la madre aumenta el riesgo de infección en el neonato (24).

La lactancia no está desaconsejada en estas pacientes a no ser que presenten la fase aguda de la enfermedad en ese momento, o una reactivación de la enfermedad, o presenten grietas sangrantes areolares (25).

#### 1.4.3. Transfusión de hemoderivados.

Se han documentado casos de transmisión postransfusional (26). Se considera que el riesgo de infección tras un concentrado sanguíneo desde un donante infectado es del 10-20% (27), siendo el riesgo mayor si la transfusión es de plaquetas.

#### 1.4.4. Trasplante de órgano sólido.

Se considera que el riesgo de un receptor sano de un donante infectado es del 20% para trasplante de riñón y de un 30% para trasplante hepático (28). De esta forma se recomienda el cribado de la enfermedad a todo donante procedente de zonas endémicas (29).

#### 1.4.5. Vía oral.

A través de la ingesta de alimentos o bebidas contaminadas con las heces de los vectores. Esta vía de transmisión está asociada a una mayor incidencia de miocarditis grave (30).

#### 1.4.6. Accidentes de laboratorio.

Han sido descritos sobretodo en accidentes de laboratorio, mediante el pinchazo con agujas o elementos cortantes contaminados con *T. cruzi* aunque también hay casos publicados de infección a través del contacto con sangre de ratones infectados (31).

### **1.5. Patogénesis de la enfermedad.**

La patogénesis de la enfermedad aún no se conoce con exactitud. Existen dos teorías al respecto (32):

1.5.1. Por el propio parásito. La ruptura de los pseudoquistes provocaría la lesión y daño celular, originando fibrosis. Estas rupturas ocasionarían la salida de los tripomastigotes al torrente sanguíneo en busca de nuevas células diana.

1.5.2. Autoinmunidad. Es una respuesta contra antígenos (Ag) propios del huésped que se produce por mimetismo molecular entre Ag de *T. cruzi* y las fibras miocárdicas, por presentación de epítopes, o por síntesis de anti-CHA (autoantígeno ligado a la enfermedad de Chagas). La gran respuesta inmune generada por el hospedador es lo que conduce al daño tisular. La baja cantidad de parásitos que se halla en los tejidos apoyaría esta teoría.

Ambas teorías son posibles desde el punto de vista patogénico ya que tanto la inflamación generada por el parásito, como la que generan los propios anticuerpos del huésped, pueden conllevar la denervación del sistema parasimpático que es lo que origina el daño a nivel del sistema digestivo. La afectación miocárdica parece que está en relación con el propio parásito (33) (34), aunque algunos estudios no descartan que se deba también a un daño inmunomediado (35).

*T. cruzi* invade las células a través de invaginaciones de la membrana plasmática (entrada dependiente de canales de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), formando posteriormente vacuolas que se fusionan con los endosomas y lisosomas (36). Para aumentar las señales de  $\text{Ca}^{2+}$  y la invasión, los tripomastigotes atraen numerosos receptores plasmáticos del huésped entre los que se encuentran receptores de bradiquinina, receptores endoteliales, receptores de lipoproteínas de baja densidad y de citoqueratinas (37)(38).

*T. cruzi* expresa tromboxano A<sub>2</sub> y una cascada de antioxidantes que hace que pueda evadir la fagocitosis y la capacidad del huésped para eliminar los parásitos (37).

Los tripomastigotes y amastigotes llegan al citoplasma donde los amastigotes se multiplican por fusión binaria y se transforman de nuevo en tripomastigotes para invadir otras células por vía sanguínea o linfática. Aunque cualquier célula es susceptible de ser invadida, este parásito siente predilección por células del sistema reticuloendotelial, células nerviosas y musculares (donde se incluye el corazón) (39). Además recientemente se ha comprobado que los adipocitos sirven de reservorio de *T. cruzi* y de este modo puede haber recrudescencias de la enfermedad causando alteraciones años más tarde (40).

Lo que no está claro es por qué algunos pacientes desarrollan formas cardíacas, otros formas digestivas, otros permanecen en una fase indeterminada sin datos de



organicidad y sin embargo, otros presentan formas mixtas. Se cree que puede estar en relación al tipo de tripanosoma involucrado.

### **1.6. Cuadro clínico.**

El periodo de incubación varía según la forma de transmisión:

- A través de vector es de entre 1 y 2 semanas.
- Si la vía es vertical se puede manifestar en las siguientes semanas al nacimiento.
- En el caso de ser postransfusional varía entre 8 y 120 días.
- Si la vía es la oral entre 3 y 22 días después de la ingesta.

Hay que diferenciar entre la fase aguda de la enfermedad, que se produce poco después del contacto con el parásito, la fase indeterminada que aparece inmediatamente después de la finalización de la fase aguda y la fase crónica de la enfermedad que se produce muchos años después de la infección aguda y en la que los pacientes presentan alguna afectación orgánica (27).

#### **1.6.1.Fase aguda.**

En la mayoría de los pacientes la fase aguda cursa de forma asintomática, independientemente de la vía de transmisión, ya que la carga parasitaria suele ser muy baja. Cuando se producen síntomas estos suelen ser inespecíficos por lo que resulta complicado identificar esta fase en muchas ocasiones.

La forma aguda severa ocurre en  $< 1\%$  de los pacientes (18) siendo las manifestaciones más frecuentes la miocarditis, el derrame pericárdico y la meningoencefalitis (41) (42). Actualmente la incidencia de la fase aguda ha disminuido gracias a la interrupción de la transmisión vectorial en muchas regiones y de la transmisión a través de hemoderivados. Puede observarse tras el trasplante de órgano sólido o durante la reactivación en estados de inmunosupresión (43)

Cuando produce síntomas los más frecuentes son (41):

- Fiebre elevada.
- Malestar general.
- Hepato o esplenomegalia.
- Adenopatías.
- Edema subcutáneo localizado.
- En caso de transmisión vectorial: chagomas (nódulo cutáneo que aparece en la puerta de entrada del parásito) y signo de Romaña (cuando la puerta de entrada es a través de la mucosa conjuntival).
- En el Chagas congénito: hipotonía, fiebre, hepatoesplenomegalia y anemia. Prematuridad, bajo peso al nacer y bajo Apgar. Menos frecuentemente meningoencefalitis, miocarditis y neumonitis.

### 1.6.2.Fase indeterminada.

Se considera que un paciente está en fase indeterminada cuando se produce la resolución de la fase aguda y encontramos confirmación de la infección mediante test serológicos.

La fase indeterminada se define por la ausencia de síntomas y de patología en el paciente, con pruebas de extensión cardíaca y digestivas normales (44).

La mayoría de los pacientes en regiones endémicas se encuentra en esta fase y hasta un 40% de los mismos permanecerá en esta situación durante años (18). En esta fase el pronóstico y la supervivencia son similares al del resto de la población (44).

### 1.6.3.Fase crónica.

Se considera que un paciente está en fase crónica cuando se producen síntomas en el paciente o se encuentran alteraciones patológicas en la pruebas de extensión (45).

Según los órganos afectados la enfermedad se subdivide en:

#### 1.6.3.1. Fase crónica cardíaca.

Es la forma de presentación más frecuente. Entre un 20-30% de los pacientes desarrollan este tipo de afectación (46). Las complicaciones cardíacas vienen dictadas

por la remodelación de la matriz colágena cardíaca y la consecuente aparición de fibrosis, dando lugar a la disfunción diastólica o sistólica y a la miocardiopatía dilatada chagásica, la cual se asocia a la aparición de taquiarritmias ventriculares que pueden llevar a la muerte súbita, principal causa de muerte en los pacientes con cardiopatía chagásica (46). Las manifestaciones más tempranas son las alteraciones de la conducción cardíaca, en forma de bloqueos de la conducción en el haz de Hiss, taquiarritmias o bradiarritmias; siendo menos frecuentes la presencia de aneurismas apicales y fallo cardíaco (47). La cardiopatía chagásica se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos cerebrovasculares siendo la tercera causa de muerte (48) (18). Se considera que la cardiopatía chagásica tiene peor pronóstico que otras cardiopatías debido a la severidad de las arritmias ventriculares (49), a la disautonomía (50) y a las alteraciones de perfusión miocárdica (51). En el electrocardiograma (ECG) los hallazgos más frecuentes son: Bloqueo de rama derecha (BRDHH), hemibloqueo anterior izquierdo (HARI), extrasístoles ventriculares (EV), cambios en el ST, ondas Q anormales y bajos voltajes de QRS (18).

La combinación del BRDHH y HARI es muy frecuente y típica de la afectación cardíaca chagásica (27).

Las taquicardias ventriculares no sostenidas (TVNS) pueden llegar a aparecer en el 40% de los pacientes en fase cardíaca (27).

El fallo cardíaco es habitualmente biventricular con predominio de afectación del lado derecho. La insuficiencia cardíaca chagásica tiene peor pronóstico que la producida por otras causas (52).

La enfermedad de Chagas es un factor de riesgo independiente para la enfermedad tromboembólica en los países endémicos (53). La embolia que más

frecuentemente se describe en las series clínicas es la cerebral, sin embargo en estudios de necropsia se detectan embolias pulmonares, renales y esplénicas con una frecuencia superior (54).

Para estratificar el riesgo de la cardiopatía chagásica existen varios criterios (Tabla 1). El más usado es la escala de Rassi (34):

**Tabla 1. Estratificación del riesgo de la enfermedad de Chagas según Barbosa (Barbosa) y Barbosa y Nunes (55).**

Rassi et al (56)		Ribeiro et al (57)	
<i>Factores de riesgo</i>	<i>Puntos</i>	<i>Factores de riesgo</i>	
Clase III o IV de la New York Heart Association	5	Fracción de eyección ventricular <50%	
Cardiomegalia (radiografía de tórax)	5	Taquicardia ventricular (prueba de estrés o holter de 24 h)	
Anomalía del movimiento de la pared segmentaria o global (ecocardiografía)	3	QRS filtrado >150 ms en SAECG (o QRS >133 ms en ECG)	
Taquicardia ventricular no sostenida (Holter de 24 h)	3		
Voltaje de QRS bajo (ECG)	2		
Sexo masculino	2		
<i>Total de puntos</i>	<i>Mortalidad a 5 años</i>	<i>Número de factores de riesgo</i>	<i>Mortalidad a 5 años</i>
0-6 (riesgo bajo)	2%	0-1 (riesgo bajo)	1%
7-11 (riesgo intermedio)	18%	2	(riesgo intermedio) 20%
12-20 (riesgo alto)	63%	3 (riesgo alto)	50%

### 1.6.3.2. Fase crónica digestiva.

Es una forma que se presenta casi exclusivamente al sur de la cuenca del Amazonas (Argentina, Brasil, Chile y Bolivia). Esta diferencia geográfica se pudiera deber a la distribución de las cepas de *T. cruzi*. Se manifiesta en el 10-15% de los pacientes con enfermedad crónica.

Se han descrito alteraciones en prácticamente todos los tramos del aparato digestivo: glándulas salivares, esófago, estómago, intestino delgado, colon, vesícula biliar y árbol biliar (58).

La hipertrofia de glándulas salivares es una manifestación infrecuente. Su presentación clínica más relevante es la sialorrea (59).

El megaesófago puede producir achalasia y se manifiesta causando disfagia con odinofagia asociado a dolor epigástrico, reflujo y malnutrición en casos graves. Estos pacientes tienen mayor propensión al cáncer de esófago tipo carcinoma (60). La presión del esfínter esofágico inferior es menor que en los pacientes sin enfermedad chagásica, mientras que la presión es superior en pacientes con achalasia idiopática (61).

El megaestómago no es frecuente; Se puede asociar a infección por *Helicobacter pylori*, que puede conllevar un aumento de la incidencia de cáncer gástrico (59).

Megaduodeno o megayeyuno. No son afectaciones frecuentes pero cuando se producen pueden ocasionar sobrecrecimiento bacteriano con aparición de diarrea crónica y cuadros malabsortivos con esteatorrea e hipocalcemia. Este fenómeno ha sido explicado por el rápido tránsito del bolo alimenticio a través del intestino delgado (59).

El megacolon suele afectar al sigma, al recto o al colon descendente. En ocasiones son varios los segmentos afectados lo que conlleva síntomas como estreñimiento pertinaz, distensión abdominal y, a veces, obstrucción intestinal o un vólvulo sigmoide. No se ha asociado con mayor incidencia de cáncer colorectal (62).

Afectación de la vesícula y del árbol biliar. Debido a la denervación se puede producir megavesícula o dilatación del colédoco y puede verse aumentada la incidencia de colelitiasis (62).

#### 1.6.3.3.Fase crónica mixta (cardio y digestiva).

En la mayoría de los casos el megaesófago precede a la afectación cardíaca o colónica (59). No se conoce su prevalencia actual debido a la escasez de estudios que hay a este respecto.

#### 1.6.4.Afectación del sistema nervioso periférico.

Es mucho menos frecuente que las anteriores, y consiste en una neuritis que se manifiesta fundamentalmente con parestesias e hipoestesia en miembros y disminución o abolición de los reflejos osteo-tendinosos. Se puede demostrar objetivando la destrucción de las neuronas motoras y las fibras sensitivas periféricas en un electromiograma (41).

La presentación clínica en pacientes inmunodeprimidos puede variar. Se produce una reactivación de la infección crónica pudiendo producir fiebre, miocarditis,

paniculitis y lesiones dermatológicas. En los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) puede manifestarse como meningoencefalitis o producir lesiones en el sistema nervioso central que pueden recordar a la infección por toxoplasma (63).

### **1.7. Diagnóstico de la enfermedad de Chagas.**

El diagnóstico parasitológico de la enfermedad se basa en la detección de los tripomastigotes en sangre (64).

La técnica de microhematocrito es el método diagnóstico de elección en la afectación congénita debido a que tiene una alta sensibilidad utilizando muy poca cantidad de sangre. Se puede utilizar sangre de cordón o sangre periférica. Se recomienda realizar esta prueba durante el primer mes de vida del neonato (65). En centros especializados se puede utilizar la Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre de cordón umbilical específica de *T. cruzi*, ya que posee mayor sensibilidad que el microhematocrito (66). Si estas pruebas son negativas y la sospecha es elevada, se deben hacer pruebas serológicas a partir del noveno mes de vida para evitar confusiones con la serología materna.

Durante la fase aguda de la enfermedad, al igual que la congénita, el diagnóstico se realiza por métodos directos (microscopia) en sangre y en otros fluidos como puede ser el líquido cefalorraquídeo. Lo más frecuente es el examen en fresco de la muestra o teñida con Giemsa o aplicación de métodos de concentración como el microhematocrito



o el método de Strout. Los métodos parasitológicos, incluida la PCR poseen mayor sensibilidad que el cultivo en sangre o el xenodiagnóstico (67) .

Durante la fase crónica, debido a que la parasitemia es muy baja, la presencia de anticuerpos IgG anti-*Trypanosoma cruzi*, debe ser corroborada por, al menos, dos test serológicos diferentes: enzima inmunoensayo (ELISA), inmunofluorescencia indirecta (IFA) o hemaglutinación indirecta (68). Con ellos es posible detectar más del 95% de los infectados. Existen reacciones cruzadas con otros parásitos, como *Trypanosoma rangeli* y fundamentalmente con *Leishmania spp*, siendo difícil el diagnóstico en las zonas donde ambas infecciones se superponen. Se consideran valores positivos de las pruebas serológicas más usadas un ELISA > 0,5 y una IFA > 1/40.

La PCR no se hace de rutina en muchos de los países endémicos debido a la baja e intermitente parasitemia de estos pacientes, sin embargo puede ser útil cuando las pruebas serológicas son serodiscordantes, debido a su alta especificidad (100%) (69) o también puede ser útil en el seguimiento para confirmar fracasos terapéuticos. Sin embargo no es útil para valorar el éxito de tratamiento ya que, aunque la PCR sea negativa en sucesivas muestras, esto no indica la curación parasitológica (3).

Existen diferentes guías y recomendaciones para la realización de la PCR. Según las guías de consenso brasileñas, la PCR se recomienda solo en la fase crónica cuando hay discordancia serológica (70). El Salvador recomienda su utilización solo tras el cribado positivo en los donantes de sangre (71). Según el comité asesor de la OMS se recomienda realizarla en la fase aguda o congénita de la infección o durante el seguimiento tras tratamiento (64).

Existe una PCR cuantitativa que puede ser útil en la monitorización de la enfermedad en los casos de reactivación, ya que una PCR positiva no indica

necesariamente una reactivación, pero el aumento de la carga parasitaria a lo largo del tiempo si la confirma. Se considera el más sensible y más temprano método de identificación (72) (73).

Los hemocultivos o el xenodiagnóstico tienen poca sensibilidad durante la fase crónica debido a la baja parasitemia de estos pacientes, si bien pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico en casos de serodiscordancia.

### **1.8. Biomarcadores de la enfermedad en estudio.**

Con la intención de poder determinar la posible evolución de estos pacientes se han investigado ampliamente varios biomarcadores de la enfermedad. El péptido natriurético (BNP) se considera fiable a la hora de detectar el daño cardíaco, sin embargo se necesitan futuros estudios para determinar qué evolución van a presentar los pacientes con alteraciones del BNP (74). El interferón-gamma (INF-  $\gamma$ ) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) son biomarcadores de daño celular que se pueden utilizar como estadificadores del pronóstico y como biomarcadores tras el tratamiento, sin embargo se necesitan más estudios que validen su sensibilidad (75).

## 1.9. Tratamiento de la enfermedad de Chagas.

### 1.9.1. Fármacos disponibles:

En la actualidad sólo existen dos fármacos disponibles con eficacia demostrada frente a *T. cruzi*: nifurtimox y benznidazol, ambos pertenecientes al grupo de los benzimidazoles.

Benznidazol (ABARAX ®) se dosifica generalmente de 5 a 7,5 mg/kg/día, en dos o tres tomas, durante 60 días y está disponible en comprimidos de 100 mg(76). Nifurtimox (LAMPIT ®) se administra en dosis de 8-10 mg/kg/día, dividido en tres o cuatro tomas, durante 90 a 120 días y está disponible en comprimidos de 120 mg (77). El mecanismo de acción de ambos fármacos no se conoce con exactitud; parece que actúan a través de la generación de radicales nitrogenados producidos por las nitroreductasas humanas que, en presencia de oxígeno se transforman en radicales libres (78). La mayor parte del metabolismo de estos fármacos se lleva a cabo en el hígado por el sistema citocromo p 450, y en mucha menor medida, por las enzimas xantina oxidoreductasa y aldehído oxidasa (78).

Ambos fármacos tienen eficacia frente a *T. cruzi*, pero presentan una serie de inconvenientes:

- La eficacia varía en función del tiempo de evolución de la enfermedad, disminuyendo cuanto más tiempo lleve infectado el paciente (79)(80).
- Alta tasa de efectos secundarios (20-50% de los casos) (81)(82) que conlleva el abandono del tratamiento en un porcentaje alto de pacientes.
- La duración del tratamiento es prolongada, lo que junto con su elevado precio y la necesidad de seguimiento estrecho disminuye la adherencia.

Se han estudiado otros fármacos como el ravuconazol o el posaconazol (inhibidores de CYP51) en terapia única y aunque presentaban buenos datos *in vitro* (83)(84), no han demostrado buena eficacia *in vivo*. Si bien se les considera candidatos a ser coadyuvantes del benznidazol de modo que se pueda reducir la duración del tratamiento y con esto reducir los efectos secundarios (85)(86).

Otro candidato, aún en fase de investigación, es el fexinidazole, un compuesto 5-nitroimidazol que se ha testado en ratones en fase crónica de la enfermedad, objetivando un buen perfil de seguridad y eficacia (13). Estudios recientes pendientes de publicación recomiendan una duración corta de tratamiento con este fármaco, confiriendo buena respuesta y disminución de la carga parasitaria en los siguientes 6 meses.. Al prolongarse el tratamiento más de 14 días se comprobó un aumento en la aparición de efectos secundarios graves de predominio neuropsiquiátrico (Resultados de ensayo clínico con fexinidazol, Isabela Ribeiro DNDi y Faustino Torrico, UMSS. Resultados preliminares. Taller de Chagas. ISGlobal. Barcelona en marzo de 2017).

### 1.9.2.Indicaciones de tratamiento.

La eficacia del tratamiento con estos dos fármacos depende de la fase de la enfermedad.

#### 1.9.2.1.Fase aguda.

La tasa de curación parasitológica estimada en esta fase es del 60-85% y de más del 90% en las infecciones congénitas tratadas durante el primer año (87). En los casos

de infección aguda el tratamiento debe comenzarse lo antes posible, y en los accidentes de laboratorio se recomienda hacerlo de forma inmediata incluso antes del desarrollo de síntomas.

#### 1.9.2.2.Fase crónica.

Es la más frecuentemente diagnosticada. La probabilidad de respuesta es baja (10-20%), sobretudo si existe afectación orgánica avanzada donde, hasta el momento, no se ha demostrado su eficacia (88) (89). No existe consenso en cuanto al beneficio del tratamiento. Los estudios disponibles no permiten establecer una indicación absoluta sobre la necesidad de tratar a todos los pacientes debido a las diferencias poblacionales.

Actualmente existe evidencia de la eficacia del tratamiento, tanto con benznidazol como con nifurtimox, en las siguientes situaciones (79) (80):

**Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento antiparasitario según nivel de evidencia. (90) (91)**

Tratamiento farmacológico	Fuerza y calidad de la recomendación*	
	Bern et al y Sosa-Estani et al	Adaptada de Bern
<b>Siempre debe ofrecerse en:</b>		
Infección aguda por T.cruzi	AI	
Infección congénita por T.cruzi	AII	AI
Niños < 12 años con infección crónica	AII	BI
Niños 13-18 años con infección crónica y reactivación en pacientes VIH/sida u otras inmunosupresiones	AIII	BI
<b>Por lo general debe ofrecerse a:</b>		
Mujeres en edad fértil	BIII	
Adultos de 19-50 años con forma indeterminada cardiopatía leve o moderada	BII	CII
Pacientes si tratamiento inminente con inmunosupresores	BII	CII
<b>Tratamiento opcional en:</b>		
Adultos >50 años y sin cardiopatía avanzada	CIII	
Pacientes con afectación gastrointestinal	CIII	
<b>En general no debe ofrecerse tratamiento en:</b>		
Miocardopatía chagásica avanzada con ICC	DIII	CII
Megaesófago con deterioro significativo de la deglución	DIII	
<b>Nunca se debe ofrecer tratamiento:</b>		
Durante el embarazo	EIII	
Insuficiencia Renal y/ o hepática grave	EIII	

La clasificación de la fuerza y la calidad de las recomendaciones se ha realizado aplicando una adaptación del sistema utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), tal y como se refleja a continuación:

Fuerza de la recomendación (92):

- A: evidencias muy sólidas para apoyar el uso de una recomendación; sería ofrecida siempre.
- B: moderada evidencia para apoyar el uso de una recomendación; generalmente sería ofrecida.
- C: escasa evidencia para apoyar una recomendación; opcional.
- D: moderada evidencia en contra de una recomendación; generalmente no sería ofrecida.
- E: evidencia muy sólida en contra de una recomendación; nunca sería ofrecida.

Calidad de la recomendación:

- I: evidencia procedente de al menos un ensayo clínico aleatorizado.
- II: evidencia procedente de al menos un ensayo no aleatorizado, bien diseñado, bien de estudios de cohortes, de estudios analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de un centro), de series temporales o de resultados concluyentes obtenidos en estudios experimentales no controlados.
- III: evidencia de opiniones de expertos basadas en la experiencia clínica o en estudios descriptivo

La opinión de expertos en la fase crónica de la enfermedad y en otras situaciones especiales es:

- Ofrecer tratamiento a adultos menores de 50 años en la fase indeterminada de la enfermedad o con cardiopatía leve.
- Profilaxis pretrasplante cardíaco: pauta habitual.
- Profilaxis de la reactivación en VIH: benznidazol 90-120 días.
- Profilaxis secundaria en VIH con  $CD4 < 200/\mu L$ : benznidazol 5 mg/kg 3 veces por semana.

#### 1.9.3.Contraindicaciones de tratamiento.

- Embarazo.
- Pacientes con enfermedad crónica cardíaca o digestiva avanzada.
- Insuficiencia hepática o renal graves.

#### 1.9.4.Efectos adversos.

##### 1.9.4.1.Benznidazol.

-Las reacciones de hipersensibilidad cutánea. Se producen de forma idiosincrática. Son la causa más frecuente de abandono del tratamiento (hasta en un 20-50% de los casos)(81), y se caracterizan por la aparición de un exantema eritematoso y pruriginoso. Suelen aparecer entre el día 10 y 15 del tratamiento. Pueden manifestarse

como único síntomas o ir acompañadas de fiebre, afectación hepática y mal estar general. En algunas ocasiones se acompaña de eosinofilia importante, produciendo un Sd. de DRESS (síndrome de reacción de hipersensibilidad secundario a fármaco con eosinofilia y afectación sistémica). La mayoría de los casos (hasta el 90% ) desaparecen de forma espontánea. En otros casos la afectación es moderada y precisa de tratamiento concomitante con antihistamínico, los casos severos aparecen en un 1% de los pacientes (93).

- Síntomas gastrointestinales. Es el segundo evento adverso en frecuencia. Se presenta aproximadamente en el 5% de los pacientes sobre todo al inicio del tratamiento. No suelen conllevar la suspensión del tratamiento.

- Mielosupresión. Leucopenia, linfopenia o neutropenia que pueden presentarse desde los 15 a 30 días iniciales del tratamiento. Se producen por toxicidad del fármaco. No es frecuente.

- Polineuropatía periférica. Está relacionado con la dosis total acumulada. Se produce por toxicidad. Se suele presentar de forma tardía. No es frecuente.

- Hepatitis tóxica (94).

- Artralgias o Artritis migratoria. Son muy invalidantes y en muchas ocasiones conllevan el abandono del tratamiento (94) (95) (81).

- Otros efectos secundarios pueden ser: anorexia, cefalea, mialgias, insomnio y en ocasiones se ha relacionado con la aparición de linfomas (87).

Los criterios para la suspensión del tratamiento con benznidazol son (96):

- Leucopenia  $< 2.500/\mu\text{l}$ .

- Neuropatía periférica.



- Reacción de hipersensibilidad cutánea sin respuesta a corticoides.

#### 1.9.4.2.Nifurtimox.

En el caso del nifurtimox, las reacciones adversas aparecen en más del 40% de los casos aunque suelen ser leves o moderadas. En muchas ocasiones se pueden controlar suspendiendo temporalmente el fármaco o bajando la dosis diaria administrada (82), siendo las más frecuentes :

- Síntomas digestivos: anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. También puede producirse pérdida de peso (97).
- Manifestaciones cutáneas con toxicodermia y urticaria.
- Psiquiátricas: irritabilidad, somnolencia y alteraciones psiquiátricas.
- Polineuropatía periférica.

El haber presentado efectos adversos con benznidazol no predispone a la aparición de los mismos con nifurtimox si bien las moléculas comparten similitudes químicas y procesos metabólicos similares que podrían originar reacciones cruzadas (98).

Dada la frecuencia nada desdeñable de efectos adversos con estos fármacos, se aconseja suministrar los medicamentos bajo estricto control médico para reconocer y tratar precozmente la aparición de los mismos y suspender la administración del fármaco en los casos necesarios (99).

### 1.9.5. Seguimiento de los pacientes tras el tratamiento.

No existe un marcador fiable de respuesta al tratamiento y curación de la enfermedad. Los anticuerpos puede permanecer positivos durante muchos años después del tratamiento y, aunque se ha postulado la disminución de los títulos como una herramienta útil, lo cierto es que también se produce de forma muy lenta y se precisa de un laboratorio de microbiología con una amplia seroteca (100).

El valor de la PCR en estos casos tampoco es determinante, puesto que una PCR negativa no indica curación y sólo puede traducir una parasitemia indetectable en el momento de la toma de la muestra (68).

Así que, a pesar de que la enfermedad lleva descubierta más de un siglo y de que disponemos de los mismos fármacos desde la década de los 60-70, los avances han sido lentos y aún faltan muchas incógnitas que resolver.

### **1.10. Enfermedad de Chagas en Europa y España (101).**

Después de Estados Unidos, España es el segundo país en número de inmigrantes procedentes de América Latina (102).

Se estima que el 4,2% de inmigrantes latinoamericanos en Europa están cónicamente infectados por *T. cruzi*. Los de origen boliviano presentan la prevalencia más alta que puede llegar a un 18% (20).

En el año 2009, de acuerdo con el Registro Municipal, se estimó que el número de inmigrantes latinoamericanos en España era de 1.445.571. De los cuales, entre

39.985-65.258 estaban infectados por *T. cruzi* (103). Sin embargo, hasta 2009 solo 3.821 casos habían sido diagnosticados (104), lo que demuestra un infradiagnóstico de más del 90% de los casos.

Consultando el Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2014 vivían 972.869 personas procedentes de países endémicos de Enfermedad de Chagas y en la Comunidad de Madrid 280.078 (105), pero no se dispone de datos actuales sobre la prevalencia de la enfermedad de Chagas en España en los últimos años.

**Figura 4. Casos estimados de Enfermedad de Chagas a nivel mundial. Fuente : CDC. 2009.**



Debido al riesgo de transmisión a través de la vía vertical y a través de las donaciones de sangre en países no endémicos, se debe tener especial alerta en el cribado de mujeres en edad de fértil y ampliar el cribado predonación.

La normativa vigente en España para la prevención de la Enfermedad de Chagas se refleja en la Tabla 3 (106) (107) (108):

ÁMBITO DE REGULACIÓN	NORMATIVA	URL
Transfusión de hemoderivados	REAL DECRETO 1088/2005	<a href="http://www.boe.es/boe/dias/2005/09/20/pdfs/A31288-31304.pdf">http://www.boe.es/boe/dias/2005/09/20/pdfs/A31288-31304.pdf</a>
Trasplante de órganos y tejidos	Criterios de selección de donante respecto a la transmisión de infecciones (año 2004)	<a href="http://www.ont.es/infesp/Documentos/DeConsenso/infecciondonante.pdf">http://www.ont.es/infesp/Documentos/DeConsenso/infecciondonante.pdf</a>
Donación de sangre de cordón	Plan Nacional de Sangre de cordón (14 de Marzo de 2008)	<a href="http://www.ont.es/infesp/Proyectos/EnMarcha/PlanNacionaldeSangredeCordonUmbilical.pdf">http://www.ont.es/infesp/Proyectos/EnMarcha/PlanNacionaldeSangredeCordonUmbilical.pdf</a>
Prevención de la transmisión vertical	Protocolos de cribado y diagnóstico de Enfermedad de Chagas (en Cataluña (2010), Comunidad Valenciana ( 2008) y Galicia ( 2012)	

PAISES CUYA  
LEGISLACIÓN DE  
DONACIÓN DE SANGRE  
CONTEMPLA MEDIDAS  
DE CONTROL DE  
CHAGAS

Source: Organización Mundial de la Salud. "Influencia de la enfermedad de Chagas sobre la transmisión de la enfermedad por transfusión de sangre." 2007 (24/04/2016).

Un estudio publicado recientemente destaca la relación favorable del coste beneficio del cribado sistemático de adultos asintomáticos provenientes de países endémicos (109).

### **1.11. Enfoque sociocultural de la Enfermedad de Chagas.**

Las características psicosociales de la enfermedad de Chagas (miedo, desesperanza, estigmatización) y las barreras presentes en la atención a pacientes inmigrantes, hacen necesario mejorar acciones comunitarias para la búsqueda activa de pacientes. El enfoque multidisciplinar para el manejo de la enfermedad es fundamental para poder entender la idiosincrasia propia de la misma y precisa de un acercamiento al paciente con Enfermedad de Chagas que, en muchas ocasiones, se ve dificultado por las barreras del sistema.

La situación laboral de estos pacientes, muchos de ellos trabajadores en el sector terciario (limpieza, conserjería, jardinería, hostelería...), les dificulta la asistencia a las consultas y el seguimiento de su patología, por lo que en muchas ocasiones resulta complicado el cumplimiento terapéutico y la realización de pruebas médicas.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

La enfermedad de Chagas se descubrió hace más de 100 años y poco es lo que se ha avanzado en su conocimiento desde entonces. Por este motivo aún no se ha podido eliminar de la lista de la OMS de las enfermedades olvidadas (2). Se han producido grandes avances en el control vectorial en los países endémicos, sin embargo aún se encuentra lejos la erradicación de esta vía de transmisión. Se llevan a cabo más cribados de la enfermedad por parte de las legislaciones de los diferentes de países previamente a la transfusión de hemoderivados y el trasplante de órganos, pero no está implantado de forma universal. La vía vertical sigue siendo una vía frecuente de transmisión, siendo la vía principal en Europa y EEUU, donde se deben implantar medidas encaminadas a informar a la sociedad inmigrante y facilitar el acceso al tratamiento, sobre todo, a las mujeres en edad fértil.

En el año 2014 vivían 972.869 personas procedentes de países endémicos de Enfermedad de Chagas en España y 280.078 en la Comunidad de Madrid (105). Aunque se desconoce, por falta de datos, la prevalencia de la enfermedad de Chagas en los últimos años, la cifra de inmigrantes que residen en nuestro país, da una idea de la cantidad de enfermos que podrían encontrarse. Existen datos del 2009 donde se estimaba un infradiagnóstico del 90% (104).

El cribado de la enfermedad en los pacientes inmigrantes de zonas endémicas aún es insuficiente, por un lado porque la mayoría de los pacientes se encuentran en la fase indeterminada y por tanto en ausencia de síntomas, lo que hace que sea más difícil hacer el diagnóstico y otras veces es debido al desconocimiento de la enfermedad por parte del personal sanitario.

Es importante diagnosticar y tratar a esta población por dos razones fundamentales; por el beneficio que obtienen los propios pacientes de cara a evitar

complicaciones y para proporcionarles tratamientos sintomáticos si los precisaran, y en segundo lugar, porque los estudios de coste eficacia muestran datos de mayor rentabilidad económica al cribar a estos pacientes (110) (109).

Para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad aún no se dispone de una prueba “*gold standard*”, si bien la combinación de varias pruebas permiten la identificación de la enfermedad. Tampoco se disponen de pruebas que confirmen la cura de la enfermedad, por lo que este estudio pretende conocer si la PCR es de utilidad en el seguimiento de los pacientes, ya que es la única herramienta de la que se dispone.

Actualmente se continúan utilizando los mismos tratamientos descubiertos en las décadas de 1970-80, sin tener unas aceptables tasas de eficacia. Además, son fármacos muy tóxicos para los pacientes, lo que genera dudas en los facultativos en cuanto al inicio de los mismos, por lo que desde este estudio se intenta dar una visión global de cuáles son los efectos adversos más frecuentes y cuando se producen, de forma que el facultativo pueda dar una respuesta rápida a los mismos propiciando la finalización del tratamiento.

La principal causa para la realización de este trabajo es intentar dar visibilidad a esta enfermedad parasitaria que afecta a un gran número de personas dentro de nuestras fronteras y mostrar la información obtenida en cuanto a la epidemiología, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes atendidos en una consulta especializada en un periodo de tiempo, intentando dar respuesta a algunas preguntas que nos sigue planteando esta centenaria enfermedad.





### **III. OBJETIVOS**

Los objetivos de este estudio han sido los siguientes:

### 3.1. Objetivo primario

Describir las características clínico-epidemiológicas, las pruebas diagnósticas y el tratamiento de los pacientes latinoamericanos con infección crónica por *Trypanosoma cruzi* atendidos en un hospital de referencia de enfermedades tropicales.

### 3.2. Objetivos secundarios

3.2.1.- Estimar el porcentaje de afectación cardíaca y digestiva en la población del estudio mediante pruebas diagnósticas sensibles y específicas.

3.2.2.- Valorar la sensibilidad de los test diagnósticos comerciales disponibles para *Trypanosoma cruzi*.

3.2.3.- Conocer la utilidad de la PCR en sangre de *Trypanosoma cruzi* en el momento del diagnóstico, tras realizar el tratamiento y como seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Chagas.

3.2.4.- Evaluar la seguridad del tratamiento con benznidazol y nifurtimox en pacientes con infección crónica por *Trypanosoma cruzi*.

3.2.5.- Describir la adherencia al tratamiento y el seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Chagas tratados en nuestro medio.

3.2.6.- Detectar la coinfección de *Trypanosoma cruzi* con otros parásitos y/o virus tropicales/emergentes.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional realizado en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital La Paz- Carlos III de Madrid, centro de referencia nacional de enfermedades tropicales.

#### **4.1. Diseño del Estudio.**

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo de los pacientes diagnosticados de Enfermedad de Chagas a los que les fue prescrito tratamiento entre enero de 2013 y julio de 2015 en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital La Paz- Carlos III. Se hizo un seguimiento de los pacientes durante un año postratamiento para evaluar la negativización de la PCR.

#### **4.2. Población de Estudio.**

Para el estudio clínico-epidemiológico se incluyeron todos los pacientes atendidos en la Unidad de Medicina Tropical del Hospital La Paz- Carlos III desde enero de 2013 hasta julio de 2015 diagnosticados de enfermedad de Chagas y que hubieran recibido uno o más tratamientos frente a la enfermedad durante el periodo de estudio.

Para el diagnóstico de Enfermedad de Chagas se requirieron al menos dos pruebas serológicas positivas frente a *T. cruzi* (ELISA, IFI o ITC) contra diferentes antígenos del parásito; o bien la positividad de una PCR para *T. cruzi* positiva. Se definió un caso como indeterminado cuando había una única prueba serológica positiva.

Los pacientes con dos pruebas serológicas diferentes negativas fueron considerados como no infectados (casos negativos), a pesar de proceder de zona endémica y/o presentar patología compatible con enfermedad chagásica. Tanto los indeterminados como los negativos no se incluyeron en el estudio.

#### 4.2.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años con confirmación de enfermedad de Chagas en nuestro centro a los que se les hubiera prescrito un tratamiento tripanocida desde enero de 2013 a julio de 2015.

#### 4.2.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes menores de 18 años o mayores de 60 años en el momento del estudio.
- Pacientes que hubieran recibido algún tratamiento contra la enfermedad de Chagas con anterioridad al inicio del estudio.
- Embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes que abandonaron el seguimiento en consulta tras realizarles el diagnóstico. Sí se incluyeron los pacientes a los que se les realizó las pruebas de extensión y/o les fue prescrito tratamiento.
- Las contraindicaciones para realizar el tratamiento fueron: alergia a alguno de los compuestos, la edad avanzada (mayores de 55 años), la afectación orgánica extensa, el embarazo y la comorbilidad del paciente.



### 4.3. Análisis estadístico.

Para este estudio se ha utilizado una estadística descriptiva de los casos incluidos. Se introdujeron todos los datos analíticos en una hoja de cálculo de Microsoft Excel®.

La descripción de los datos se ha hecho mediante recuentos absolutos y relativos.

Todos los análisis estadísticos se han realizado con el paquete IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) y para todas las pruebas se consideró el valor de significación estadística  $p < 0.05$ .

Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas como media, desviación estándar, mínimo, máximo, mediana y percentiles 25 y 75.

Las diferencias en la distribución porcentual de las variables cualitativas se han analizado mediante el test exacto de Fisher o la prueba de Chi-cuadrado (según corresponda), con la corrección de Bonferroni en la comparación de las proporciones de columna, cuando ha sido preciso.

Se ha comprobado la distribución de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (con la corrección de Lilliefors) con el fin de aplicar las pruebas paramétricas o no paramétricas oportunas (t-Student si la variable sigue una distribución normal, o Mann-Whitney en caso contrario).

La concordancia entre los test diagnósticos se ha realizado mediante el índice Kappa, y los cambios pre y postratamiento en la distribución de las variables dicotómicas se han analizado mediante la prueba de McNemar para muestras pareadas.

#### 4.4. Descripción de las características clínico-epidemiológicas.

Se tuvieron en cuenta los datos socio-epidemiológicos, la sintomatología y afectación sistémica pretratamiento, el tratamiento utilizado, la duración del mismo, los efectos adversos, el tratamiento alternativo, la tasa de abandonos de tratamiento, la eosinofilia pre y postratamiento y las co-infecciones.

Se analizaron los siguientes datos:

1.- Variables socio-epidemiológicas: sexo, edad, fecha de diagnóstico de la enfermedad y país de procedencia.

2.- Presencia de síntomas de afectación orgánica:

Los datos se obtuvieron mediante la historia clínica en la primera consulta del paciente, siguiendo un protocolo normalizado. Se hizo incidencia sobre los siguientes síntomas.

2.a. Síntomas cardiológicos:

- Presencia de dolor torácico de características cardiogénicas.
- Presencia de palpitaciones
- Antecedentes de mareos y/o síncope.
- Aparición de disnea con el esfuerzo, la ortopnea y Disnea Paroxística Nocturna (DPN).

2.b. Síntomas digestivos:

- Presencia de estreñimiento y utilización de laxantes.
- Dolor abdominal y meteorismo en relación a las comidas.

- Presencia de disfagia y su correlación con la toma de líquidos o sólidos.
- Halitosis.
- Presencia de reflujo gastroesofágico.

2.c. Síntomas neurológicos:

- Presencia de parestesias e hipoestesias en miembros.
- Alteración de los reflejos osteotendinosos.
- Cefalea.

A todos los pacientes se les realizó una exploración física en la misma consulta inicial incluyendo:

- Valoración del estado de conciencia.
- Auscultación cardíaca.
- Auscultación pulmonar.
- Exploración manual y auscultatoria del abdomen.
- Exploración neurológica incluyendo pares craneales, fuerza, sensibilidad y la marcha.
- Exploración de pulsos periféricos.

**4.5. Grado de afectación orgánica.**

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizaron varias pruebas de extensión para valorar la organicidad de la enfermedad.

#### 4.5.1. Evaluación cardiológica.

Fueron valorados en una consulta específica del Servicio de Cardiología con experiencia en el manejo de cardiopatía chagásica.

Durante la misma se realizó una historia clínica cardiológica exhaustiva haciendo especial hincapié en los síntomas sugestivos de afectación cardiológica chagásica y posteriormente se procedió a la realización de:

1.- Electrocardiograma (ECG): Se realiza un ECG convencional de 12 derivaciones (GE Medical Systems, MAC 1200 ST), con un registro continuo de 30 segundos en la derivación DII. La interpretación del mismo fue realizada por un cardiólogo. Las alteraciones que se tuvieron en cuenta como patológicas fueron (ANEXO1):

- Bloqueo completo de rama derecha (BRDHH) con o sin hemibloqueo anterior de rama izquierda (HARI).
- Bloqueos auriculoventriculares (BAV) de 1º, 2º o 3º grado.
- Extrasístoles ventriculares (EV) aisladas o repetitivas.
- Taquicardia ventricular sostenida (TVS) o no sostenida (TVNS).
- Bradicardia sinusal.
- Presencia de ondas Q.
- Otras:
  - arritmias supraventriculares sostenidas: La fibrilación auricular (FA) y el flutter auricular
  - complejos QRS de bajo voltaje.

- elevación convexa del segmento ST-T en derivaciones precordiales (altamente indicativa de aneurisma apical).
- bloqueo de rama izquierda (BRIHH).

2.- Ecocardiograma (ECC). Se realizó a todos los pacientes diagnosticados de Chagas independientemente de los síntomas. Se utilizó un ecocardiograma marca Philips iE 33 con sonda cardiaca S5-1, según las recomendaciones de la Sociedad Americana y Europea de Ecocardiografía. Fue realizado por un único examinador. El análisis, cálculo e interpretación posterior de las imágenes adquiridas se realizó en el laboratorio de imagen cardiaca utilizando el software QLAB cardiac analysis ultrasonid (Philips Xcelera) y del estudio de speckle tracking con el software QLAB 10 3DQA (Advanced Cardiac Quantification 3D Philips Healthcare)

Los hallazgos que se consideraron patológicos en el ECC fueron:

- Alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica de ambos ventrículos.
- Aneurisma apical o presencia de un trombo intracavitario.
- Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 50%, aumento del diámetro telesistólico del VI por encima de 60 ml/m<sup>2</sup> y patrón restrictivo del flujo mitral. Se consideran como los predictores ecocardiográficos pronósticos más importantes.
- Miocardiopatía dilatada. Se identifica por el aumento del tamaño de cavidades cardiacas, especialmente del VI..
- Dilatación y disfunción del ventrículo derecho.

Otros estudios que ayudaron en la valoración de la afectación cardíaca y que se realizaron de forma individualizada a criterio del cardiólogo según el paciente y sus manifestaciones clínicas fueron:

3.- Radiografía de tórax anteroposterior y lateral en bipedestación. Para valorar la presencia de cardiomegalia y /o redistribución vascular. Esta prueba dejó de realizarse de rutina en todos los pacientes a partir de enero de 2014 por cambios del protocolo interno de la unidad.

4.- Resonancia magnética nuclear cardíaca (RMN). Donde se valoró la presencia de zonas hipo o disquinéticas, zonas de realce y zonas de fibrosis cardíaca. Esta prueba no fue realizada en ningún paciente antes de julio de 2014.

5.- Holter de 24 horas. Se les realizó a los pacientes que presentaban algún tipo de trastorno de conducción en el ECG o bien pacientes que hubieran presentado cuadros de síncope, mareos o palpitaciones.

6.- Estudio electrofisiológico: en casos en los que se observaron alteraciones en el ECG sugestivas de desencadenar arritmias malignas con la TV o fibrilación ventricular.

7.- Coronariografía. En ocasiones como estudio pretrasplante cardíaco, en el estudio de la miocardiopatía dilatada o ante la sospecha dolor torácico de origen vascular.

8.- Valoración mediante escala de Rassi.

Desde la consulta de cardiología, según los factores de riesgo hallados en las pruebas de extensión solicitadas se estratificó el riesgo de miocardiopatía chagásica y de mortalidad a 10 años (111).

La escala de Rassi se comenzó a valorar en los pacientes a partir de julio de 2014, previamente no se hacía una estratificación del riesgo cardiológico de los pacientes.

Los parámetros utilizados en la escala están representados en la Tabla 4.

**Tabla 4. Escala de Rassi.**

<b>Factor de Riesgo</b>	<b>Puntos</b>
CF III-IV NTHA	5
Cardiomegalia (Radiografía de Tórax)	5
Alteraciones de contractilidad (ECC)	3
TVNS (Holter)	3
Bajo voltaje QRS (< 0,5 mV en derivaciones de miembros)	2
Sexo masculino	2
<b>Total de puntos</b>	<b>Mortalidad a 10 años</b>
0-6 (bajo riesgo)	9-10%
7-11 (riesgo intermedio)	37-44%
12-20 (alto riesgo)	84-85%

#### 4.5.2. Evaluación gastrointestinal.

El estudio digestivo se realizó en la Unidad de Medicina Tropical y en el caso de hallazgos patológicos los pacientes fueron enviados para seguimiento al especialista de

Aparato Digestivo. Las pruebas más frecuentemente realizadas en el estudio de extensión fueron:

1.- Enema opaco (EO): técnica diagnóstica de elección para la confirmación de la dilatación colónica. Se realizó en todos los pacientes diagnosticados de enfermedad de Chagas incluidos en el estudio. Al paciente se le proporcionó en la consulta las instrucciones de preparación previa a la prueba donde se indican los alimentos prohibidos o los permitidos que debe ingerir desde 72 horas antes de la realización de la misma. Además se les suministró la preparación oral del limpieza compuesta por 2 sobres con CitraFleet (CASEN®). Los pacientes tomaron durante las 24 horas anteriores a la prueba un sobre a las 15 horas y otro a las 20 horas. La prueba se realizó en decúbito lateral derecho introduciendo por el ano una solución compuesta por 300 ml de contraste baritado y 1200 ml de agua. A continuación se procedió a tomar 3 proyecciones radiológicas (decúbito posterior, decúbito ventral y decúbito lateral). Se consideró dilatación a las zonas con calibre mayor de 6,5 cm.

2.- Tránsito esófago-gastro-duodenal (TGI): Es una prueba no invasiva que permite medir el vaciamiento esofágico y confirmar la dilatación a cualquier nivel del tubo digestivo alto. Se puede observar megaesófago (se considera un calibre mayor de 25 cm), megaestómago, megaduodeno o dilatación del diámetro a cualquier otro nivel de intestino delgado. Los pacientes debieron acudir a la prueba con 8 hrs de ayunas, ya en el hospital se les proporciona una solución baritada que el paciente debe ingerir.

3.- Endoscopia alta o baja: Se ha realizado en algunos pacientes que presentaban afectación en las pruebas baritadas o con sospecha de otras causas de obstrucción. No se



utilizó de rutina porque no es una buena técnica para valorar el diámetro esofágico o colónico.

4.- Manometría esofágica: No se realizó de rutina. Tan sólo fue indicada a pacientes con síntomas de disfagia. Se valoró la presencia de aperistalsis, relajación incompleta del esfínter esofágico inferior (EEI), presión elevada a nivel intraesofágico y en el EEI; siendo estas anomalías indistinguibles de las alteraciones propias de una achalasia idiopática. Se siguieron los criterios de la Clasificación de Chicago V3.0 (112).

#### 4.5.3. Evaluación del Sistema Nervioso.

En los casos en los que el paciente refería sintomatología del sistema nervioso periférico, se realizó un electromiograma (EMG) para la valoración de la destrucción de las neuronas motoras y las fibras sensitivas periféricas.

#### 4.5.4. Evaluación de Co-infecciones.

Se realizó el despistaje de otras enfermedades que comparten espacio geográfico y epidemiología con la enfermedad de Chagas como son:

- Hepatitis víricas: Se realizaron serologías de hepatitis B: antígeno de superficie (Ag-HBs), anticuerpos frente a antígeno de superficie (Ac-antiHBs) y anticuerpos anti core ( Ac-antiHBc); y hepatitis C (VHC) mediante anticuerpos del tipo IgG (Anti-VHC). Se analizaron mediante quimioluminiscencia (auto analizados ARQUITECT- Abbott).

- Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).
  - Infección por *Strongyloides stercoralis*, mediante serología por enzima inmunoanálisis (ELISA) y cultivo en heces.
  - Esquistosomiasis. Se realizó serología mediante ELISA.
  - Sífilis. Mediante determinación de test no treponémicos: prueba de reagina plasmática rápida (RPR) Biokit y test treponémicos (FTA) por técnica de inmunofluorescencia directa (BioMerieux).
  - Parasitosis intestinales: Mediante visualización directa en fresco de las heces de 3 muestras recogidos tres días consecutivos, empleando una técnica de concentración de Ridley; para ello se emplean 3,3 mL de Sodium Acetato Formalina (SAF) y 20 ml de Tritón X que es un surfactante con filtros de 425 micrómetros (Mini Parasep®SF; APACOR, UK). Se les realizó tinción de Field y Ziehl-Nielsen modificada.
- Además, se realizó un test rápido de detección de antígenos por inmunocromatografía (ICT) de *Giardia intestinalis* y *Cryptosporidium spp* (Giardia/cryptosporidiumQuickChek ® de Alere y Stick Cryto-Giardia de Operon).

#### **4.6. Pruebas serológicas y de biología molecular para el diagnóstico de Enfermedad de Chagas.**

##### **4.6.1. Pruebas serológicas.**

Para el diagnóstico de la infección por *T. cruzi* se utilizaron varias pruebas serológicas:

- Test rápido por ICT.
- ELISA.
- IFA.

El cribado de Enfermedad de Chagas se realizó mediante un test ICT y la pruebas de ELISA. Si alguno de estos dos tests resulta positivo se confirma el diagnóstico mediante un IFA.

Los criterios para considerar a un paciente afectado de Enfermedad de Chagas son:

- Al menos dos test serológicos positivos.
- Presencia de PCR positiva para *T. cruzi*.

##### **1. Chagas ELISA IgG+IgM (Vircell Microbiologists, Spain).**

Prueba inmunoenzimática indirecta para determinar anticuerpos IgG+IgM frente a *T. cruzi* en suero/plasma humano.

Se realiza con el Índice de anticuerpos= (Absorbancia de la muestra/absorbancia suero cut-off) x 10. Se considera positivo si es mayor de 11, un índice menor de 9 es

negativo y entre 9 y 11 es dudoso. En los casos de duda se solicitaron nuevas muestras para comprobar los resultados.

La sensibilidad (S) y especificidad (E) son analíticas cercanas a 100%, y 98% respectivamente (113).

La detección de anticuerpos es el método de elección para el diagnóstico de la Enfermedad de Chagas. Los equipos de ELISA de Vircell contienen una mezcla de tres proteínas puras que contienen los principales epítopes antigénicos de FRA (proteína asociada al citoesqueleto de *T. cruzi*), B13 (proteína de superficie de tripomastigote) y MACH (proteína recombinante multiantigénica) para obtener resultados óptimos en sensibilidad y especificidad.

## **2. Trypanosomiasis IFA Test System (Trinity Biotech, Ireland).**

El test de inmunofluorescencia indirecta detecta anticuerpos frente a antígenos de *T. cruzi*. La preparación de antígenos provienen de epimastigotes de *T. cruzi* (Corpus Cristi strain) cultivados en medios modificados originalmente para el cultivo de *Leishmania*. La reacción antígeno-anticuerpo es visualizada en un microscopio de fluorescencia.

Títulos de IgG: dilución 1/8 fueron considerados negativos. Cuando la sospecha clínica era importante se repitió la serología a las 2-3 semanas. Si la dilución era de 1/16 se consideró indeterminado y se repitió en una nueva muestra, y si el título era  $\geq 32$  el resultado fue aceptado como positivo, sugiriendo enfermedad activa.

Limitaciones del procedimiento: En una fase temprana de la infección puede no presentar títulos significativos.

Este kit no incluye datos de sensibilidad y especificidad. Normalmente es aceptado que los IFA son algo menos sensibles, pero confirman la infección (114).

### **3. ICT. SD BIOLINE Chagas Ab Rapid (Standard Diagnostics, INC, Republic of Korea).**

Es una prueba inmunocromatográfica rápida que detecta la reacción colorimétrica antígeno-anticuerpo sobre una membrana. La interpretación de la prueba es muy sencilla, si el control es positivo y línea positiva de prueba también, se considera un resultado positivo. Tiene sensibilidad y especificidad analítica.

La prueba rápida Chagas Ab SD BIOLINE se ha evaluado con muestras clínicas positivas y negativas frente a ELISA. Se emplearon 140 muestras. La sensibilidad analítica es de 99.3% (95% IC 96,1- 99,9), la especificidad es del 100% (95% IC, 97.3- 100).

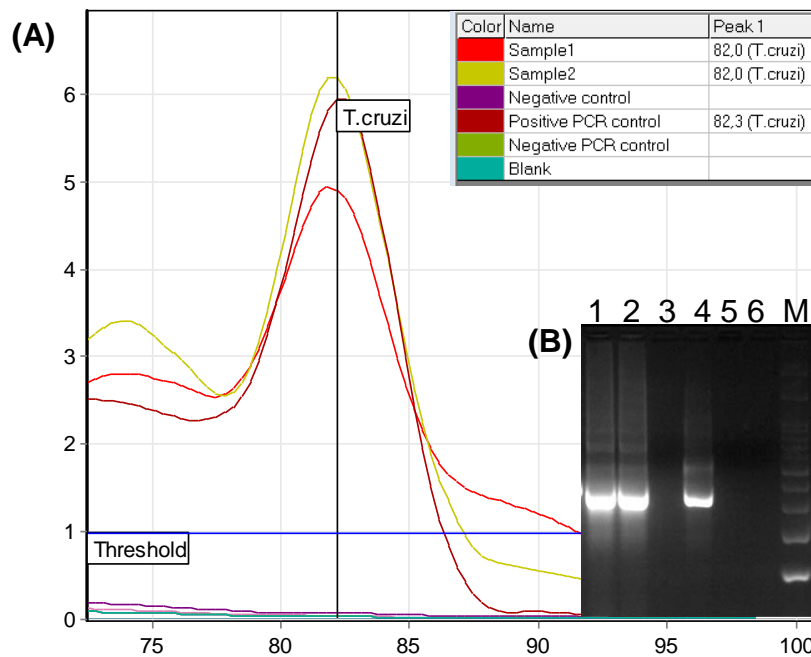
#### **4.6.2. Pruebas de biología molecular. Reacción de cadena de la polimerasa (PCR).**

En este estudio a todos los pacientes en el momento del diagnóstico se les realizó esta prueba mediante PCR, que también se llevó a cabo a los 3, 6 y 12 meses postratamiento para valorar su negativización.

La PCR utilizada en el estudio es una PCR a tiempo final (se visualizan las bandas en el gel, foto oscura) o a tiempo real (termociclador con sondas fluorescentes marcadas) (Figura 6). La diana es: PCR-kDNA. (Se amplifica la secuencia variable del minicírculo del kinetoplasto (kDNA)). (115) (116) Tamaño del producto amplificado: 330 pb.

Primers: *T. cruzi* 121-122. Se utilizan dos *primers* específicos para *T. cruzi* llamados 121 (secuencia 5'AAATAATGTACGGGKGAGATGCATGA 3') y 122 (5'GGTTCGATTGGGGTTGGTGTAATATA 3') y dos *primers* para amplificar un control interno que es DNA ribosomal humano (113).

**Figura 6. Gráfica de PCR a tiempo real (curva color pistacho). Electroforesis PCR a tiempo final (gel en fondo oscuro, las bandas que brillan se consideran PCR positiva). Paciente con Enfermedad de Chagas y chagoma cerebral.**



#### 4.7. Tratamiento.

Se evaluó a todos los pacientes que recibieron tratamiento desde enero de 2013 a julio de 2015 con benznidazol o nifurtimox. Para el tratamiento se siguieron las pautas de la OMS.

- Benznidazol (ABARAX®. Laboratorio ELEA). 5 mg/kg/día repartidos en dos dosis diarias. El tratamiento se realiza durante 60 días (117).

- Nifurtimox (LAMPIT®. Laboratorio Leverkusen). 8 mg/kg/día repartidos en tres tomas diarias. El tratamiento se completa en 90 días.(118).

A los pacientes se les suministraba un informe de recogida del fármaco para poder proceder a su compra (ANEXO 2) y se les advertía la necesidad de iniciar paulatinamente la dosis para comprobar la tolerancia al fármaco, de esta forma a todos se les suministró una hoja informativa de cómo ir aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis máxima de 300 mg/día para benznidazol y de 8mg/kg por día para nifurtimox. La toma de estos medicamentos se indicó con el estómago lleno (ANEXOS 3 y 4).

Durante el tratamiento se llevaron a cabo una o dos visitas de seguimiento presencial en consultas o telefónico, para la evaluación de la aparición de efectos adversos y para cuantificar la adherencia al tratamiento.

A los 15 días de iniciar el tratamiento se realizó una analítica para valoración de niveles de transaminasas y la aparición de alteraciones sanguíneas, sobre todo de leucopenia y neutropenia con benznidazol.

Los principales efectos adversos de la medicación registrados durante el estudio Se evaluaron según el Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria, Versión 2.0 (119):

- Generales: Astenia, fiebre y mal estado general.
- Gastrointestinales: Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, meteorismo, halitosis,...
- Hematológicos: Leucopenia, linfopenia y/o eosinofilia.
- Cutáneos. Muy frecuentes en su presentación. Habitualmente los cuadros son dermatitis urticariformes acompañadas de prurito intenso. Prurito, exantemas, urticarias, pustulosis y síndrome de DRESS.
- Sistema Nervioso Central y Periférico. Disestesias y /o parestesias, cefalea, vértigo y mareos.
- Neumológicos. Aparición de disnea o neumonitis.
- Articulares. Presencia de artritis o artralgias migratorias.
- Hipertransaminasemia. Se tuvieron en consideración con la medición de las transaminasas en sangre periférica mediante: la glutámico-oxalacética (GOT), la gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y la glutámico pirúvica (GPT). Se consideró hipertransaminasemia a elevaciones que triplican los niveles normales (120). Los valores de referencia según el laboratorio son: GOT < 40 UI/L, GPT < 35 UI/L y GGT < 73 UI/L.
- Otros: Necrolisis epidérmica tóxica (NET), fallo multiorgánico, insomnio y ansiedad.

Durante la realización de esta tesis se produjo la publicación del Estudio Benefit que demostró una ausencia de eficacia del tratamiento antiparasitario en aquellos sujetos con enfermedad cardíaca leve. Debido a ello los criterios de tratamiento en pacientes



con organicidad durante este estudio se vieron ligeramente modificados (121) (122) (123).

#### **4.8. Efectividad.**

La efectividad del tratamiento se determinó en el grupo de pacientes con PCR positiva previa al tratamiento tripanocida; objetivando su negativización tras haber recibido un tratamiento completo. Se repitió la PCR a los 3, 6 y 12 meses postratamiento para evaluar la eficacia del mismo.

Se valoró la correlación de la PCR positiva al diagnóstico con la mayor frecuencia de hallazgos de organicidad en los pacientes.

#### **4.9. Cronograma de seguimiento de los pacientes con enfermedad de Chagas.**

En muchas ocasiones los pacientes acudieron derivados desde atención primaria o desde el centro de transfusiones por serología positiva para *T. cruzi*, En otras ocasiones las pruebas fueron solicitadas en la consulta de Medicina Tropical a petición del paciente, como consecuencia de la sintomatología presentada o por provenir de área endémica.

En la primera consulta se realizó la historia clínica del paciente haciendo especial énfasis en la sintomatología cardíaca y digestiva y se solicitó analítica general y serología y PCR de *T. cruzi*.

En una segunda consulta se le proporcionó al paciente los resultados. Si se obtuvieron dos pruebas serológicas diferentes para *T. cruzi* positivas o una PCR positiva, se diagnosticó al paciente de Enfermedad de Chagas y se procedió a informar al paciente sobre la patología. A continuación, se solicitó una cita en cardiología donde además de una historia clínica cardiológica se realizó un ECG y un ECC transtorácico. Se pidió también un enema opaco y un tránsito baritado.

En la siguiente consulta se evaluaron los resultados de las pruebas de extensión y se decidió la prescripción de la medicación. Se le explicó al paciente el lugar donde adquirir el fármaco y como debía tomarlo. Se pautaron las siguientes revisiones, la primera, 15 días después de iniciar el fármaco en la cual el paciente se realizó otra analítica con hemograma y bioquímica con función hepática y se llevó a cabo una evaluación clínica de posibles efectos secundarios.

A partir de este momento se hizo un seguimiento individualizado, según las características del paciente. Se reevaluó al paciente en varias ocasiones según la presentación de efectos adversos, y se programaron una nueva analítica para los 3, 6 y 12 meses postratamiento para control de PCR (ANEXO 5).

#### **4.10. Limitaciones.**

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional donde la muestra del estudio fue valorada por diferentes médicos, por lo que determinadas observaciones realizadas pudieron variar según el especialista que los valorara.

De algunos pacientes se perdieron datos iniciales o no se disponía de los mismos. Durante el periodo de estudio, algunas de las pruebas de extensión solicitadas a

los pacientes se modificaron y dejaron de usarse o se introdujeron nuevas pruebas, por lo que no todos los participantes cuentan con los mismos datos.

El bajo tamaño muestral podría dar lugar a resultados no concluyentes y no generalizables.

Debido a la idiosincrasia de estos pacientes y su situación social en ocasiones fue complicado conseguir un seguimiento exhaustivo de los mismos.

#### **4.11. Aspectos éticos y confidencialidad de datos.**

La información difundida y obtenida por la puesta en marcha de este estudio fue considerada confidencial y se trató en todo momento como tal. La identidad de los pacientes no fue desvelada ni divulgada. El tratamiento de los datos se hizo con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Los datos de los pacientes recogidos en la base de datos, se documentó de manera disociada, vinculándose a un código numérico, de manera que únicamente el investigador pudo asociarlo a una persona identificada o identificable.

## **V. RESULTADOS**

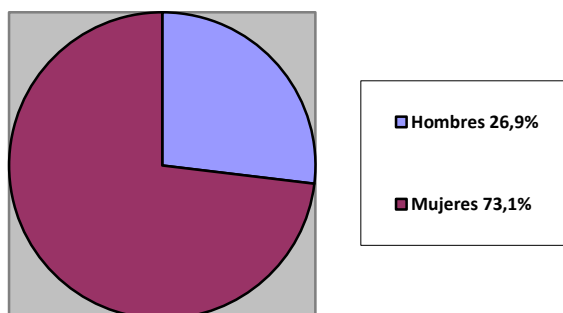
## 5.1. Resultados del análisis de los datos epidemiológicos generales.

El total de pacientes incluidos en el estudio durante el periodo de enero de 2013 a julio de 2015 fue de 182.

### 5.1.1. Sexo.

De los 182 pacientes incluidos, 133 eran mujeres (73,1%) y 49 hombres (26,9%).

**Figura 7. Distribución por sexos (n= 182)**



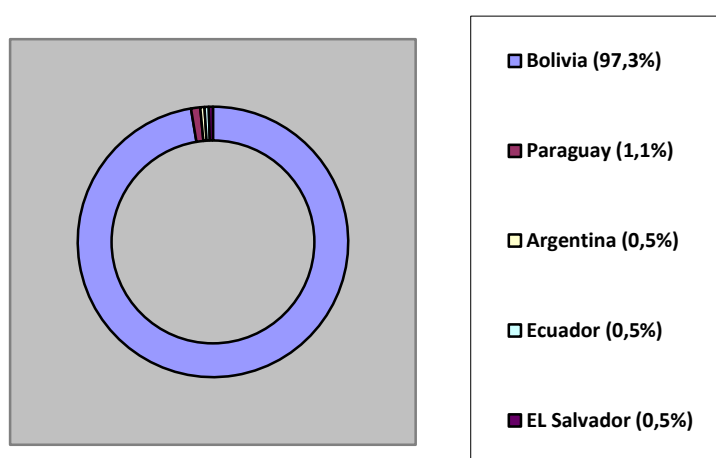
### 5.1.2. Edad.

La media de edad fue de 40,8 años (DT  $\pm 9$ ). La distribución por subgrupos de edad fue: Menores de 35 años 50 pacientes (27,5%), entre 36 y 50 años 101 (55,5%) y mayores de 51 años 31 (17%).

### 5.1.3. Procedencia.

De los 182 pacientes del estudio, 177 pacientes eran de origen boliviano (97,3%), 2 pacientes paraguayos (1,1%), 1 paciente era de Ecuador (0,5%), otro de El Salvador (0,5%) y otro de Argentina (0,5%).

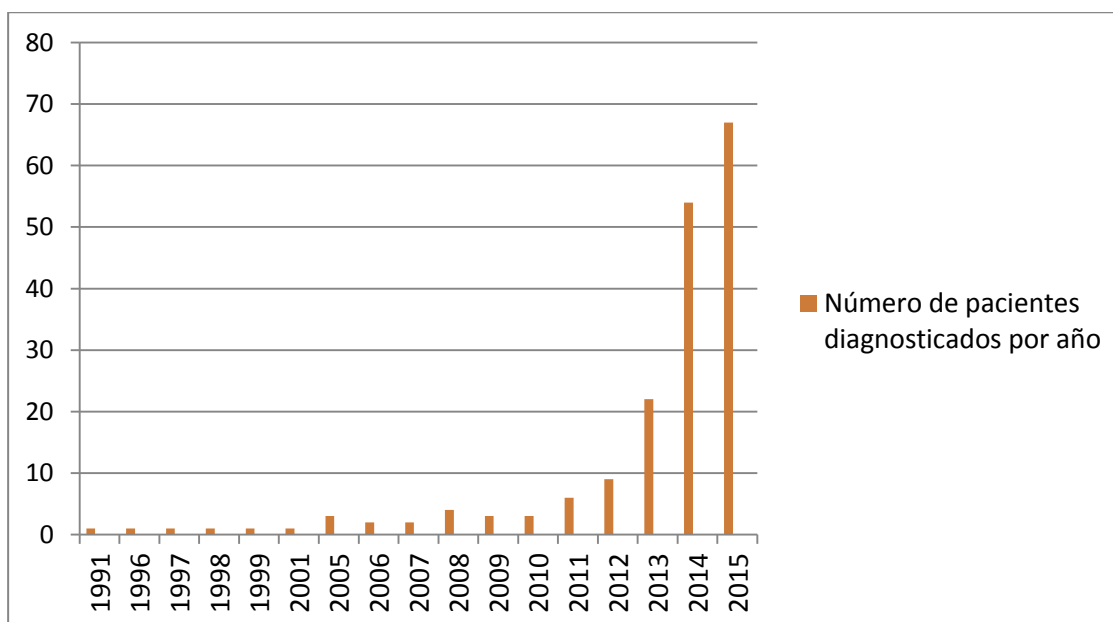
**Figura 8. Distribución según país de procedencia (n=182).**



### 5.1.4. Año de diagnóstico de enfermedad.

Aunque el estudio se realiza entre enero de 2013 y julio 2015, se reclutaron pacientes que habían sido diagnosticados con anterioridad (desde 1991) pero que realizaron el tratamiento y seguimiento durante el periodo de estudio.

**Figura 9. Gráfico de distribución de pacientes diagnosticados por año de Enfermedad de Chagas (n = 182).**



## 5.2. Resumen de los test serológicos y de biología molecular en el momento de la inclusión.

Los resultados de los test por ELISA, IFI, ITC y PCR se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5. Resultados de los test serológicos y PCR de *T. cruzi* de todos los casos (n= 182).**

		N	% (CI95%)
PCR	Negativo	119	65,4 (58,2-72,6)
	Positivo	63	34,6 (27,4-41,8)
IFI	Negativo	0	0,0
	Positivo	182	100,0
ELISA	Negativo	2	1,1
	Positivo	174	95,6
	Dudoso	6	3,3
ITC	Negativo	2	1,098
	Positivo	180	98,90

Respecto a la PCR en el momento de la inclusión, 119 pacientes (65,5%) la tenían negativa y 63 pacientes (34,6%) positiva. De los 63 pacientes con PCR positiva todos presentaban un ITC e IFA positivos a excepción de un paciente que tenía una determinación dudosa para ELISA.

### 5.3.Distribución según la sintomatología presentada.

La distribución de los principales síntomas clínicos referidos en la visita de inclusión en el estudio se describen en la Tabla 6.

**Tabla 6. Síntomas referidos en la visita de inclusión al estudio (n=182).**

		N	%
<b>Síntomas cardiológicos</b>	No	118	64,8
	Sí	64	35,2
Dolor Torácico	No	154	84,6
	Sí	28	15,4
Palpitaciones	No	142	78,0
	Sí	40	22,0
Disnea	No	181	99,5
	Sí	1	0,5
Síncope	No	180	98,9
	Sí	2	1,1
<b>Síntomas digestivos</b>	No	137	75,3
	Sí	45	24,7
Estreñimiento	No	151	83,0
	Sí	31	17,0
RGE/disfagia	No	167	91,8
	Sí	15	8,2

Ochenta y seis pacientes (47,3%) referían el total de los 109 síntomas cardiológicos o digestivos. Se encontraron 96 pacientes (52,7%) que no presentaban ningún síntoma específico de la enfermedad en el momento de la inclusión en el estudio.



**Tabla 7. Presencia de síntomas distribuidos por sexo, edad y PCR basal (n=182).**

Síntomas cardiológicos y/o digestivos	Hombre		Mujer		<= 35 años		36-50 años		>50 años		PCR -		PCR +	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
No (ninguno)	31	63,3	65	48,9	28	56,0	54	53,5	14	45,2	63	52,9	33	52,4
Sí	18	36,7	68	51,1	22	44,0	47	46,5	17	54,8	56	47,1	30	47,6
	p= 0,096				p= 0,622				p= 1,000					

#### 5.4.Distribución según los resultados encontrados en las pruebas de extensión.

##### 5.4.1.Pruebas de extensión cardiológica.

5.4.1.1.ECG. Se realizaron 180 ECG basales, no pudiendo recuperar los datos de 2 pacientes. El 23,9% de los ECG realizados mostraban algún tipo de alteración. El hallazgo más frecuente fue el BRDHH (11,1%); seguido de la bradicardia sinusal (7,8%); HARI (6,1%); bajo voltaje (3,3%); BRIHH (2,2%); FA (0,6%). En un 2,2 % se encontraron extrasístoles ventriculares y un BAV de primer grado en 1 paciente.

**Tabla 8. Número de alteraciones electrocardiográficas encontradas en el ECG**

(n=180).

		Total	
		N	%
Cuantas alteraciones ECG	0	137	76,1
	1	28	15,6
	2	13	7,2
	3	2	1,1

**Tabla 9. Tipo de alteraciones encontradas en el ECG (n= 180).**

		N	%
Alteraciones ECG	No	137	76,1
	Sí	43	23,9
Bradicardia sinusal	No	166	92,2
	Sí	14	7,8
BRDHH	No	160	88,9
	Sí	20	11,1
HARI	No	169	93,9
	Sí	11	6,1
BRIHH	No	176	97,8
	Sí	4	2,2
Bajo voltaje	No	174	96,7
	Sí	6	3,3
FA	No	179	99,4
	Sí	1	0,6
otros	No	176	97,8
	Sí	4	2,2

**Tabla 10. Alteraciones en ECG separado por sexos.**

		Hombre		Mujer		p
		N	%	N	%	
Cuantas alteraciones ECG	0	31	66,0	106	79,7	<b>0,035</b>
	1	8	17,0	20	15,0	
	>= 2	8	17,0	7	5,3	

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de alteraciones en el ECG y el sexo ( $p < 0,05$ ), pero no en edad o PCR basal. El HARI en el ECG se encontró de forma más frecuente en hombres que en mujeres ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 11. Alteraciones encontradas en ECG estratificadas por PCR basal (n=180).**

		PCR basal Negativo		PCR basal Positivo		p
		N	%	N	%	
Cuantas alteraciones ECG	0	93	78,8	44	71,0	0,155
	1	14	11,9	14	22,6	
	>= 2	11	9,3	4	6,5	

5.4.1.2. Radiografía anteroposterior y lateral de tórax. Sólo se realizó en 52 pacientes, debido a una modificación de protocolo interno de la unidad (hasta enero de 2014 se

pedía de rutina a todos los pacientes y después solo de forma individualizada). Se encontró cardiomegalia en dos de las radiografías realizadas.

**Tabla 12. Alteraciones en la radiografía antero-posterior y lateral de tórax (n= 52).**

		N	%
Rx Tórax: CARDIOMEGALIA	No	50	96,2
	Sí	2	3,8

5.4.1.3.Holter. El holter se solicitó a pacientes con alteraciones en el ECG o que presentaban sintomatología compatible con palpitaciones y/o antecedentes de síncope. Se realizaron 39 holter, no encontrando hallazgos patológicos en 33 casos (84,6% de las pruebas); 6 casos presentaron alteraciones: 4 con BAV de primer grado, 1 rachas de taquicardia supraventricular (TSPV); y 1 rachas de taquicardia ventricular no sostenida (TVNS), EV y TSPV.

**Tabla 13. Alteraciones encontradas en el holter (n= 39).**

		N	%
Alteraciones holter	Ninguna	33	84,6
	Bloqueos AV	4	10,3
	EV, TVNS, TSPV	1	2,6
	TSPV	1	2,6

5.4.1.4.El ecocardiograma transtorácico (ECC) se realizó en 180 pacientes. En 19 casos (10,6%) se encontraron alteraciones. Un 3,9% de los pacientes presentaron alteraciones de la contractilidad, otro 3,9 % aneurismas apicales, en un 2,2% disfunción sistólica, en un 1,7% disfunción diastólica y en un 1,1% dilatación de aurícula izquierda (> 32ml/m<sup>2</sup>).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la separación por sexos, edad, presencia de síntomas cardiológicos o PCR basal.

**Tabla 14. Alteraciones halladas en el ECC (n= 180).**

		N	%
Alteraciones ECC	No	161	89,4
	Sí	19	10,6
Disfunción diastólica	No	177	98,3
	Sí	3	1,7
Disfunción sistólica	No	176	97,8
	Sí	4	2,2
Aneurisma	No	173	96,1
	Sí	7	3,9
Volumen AI> 32 ml/m2	No	178	98,9
	Sí	2	1,1
Contractilidad	No	173	96,1
	Sí	7	3,9

Según la edad, el subgrupo de 36-50 años presentaba más alteraciones cardíacas en el ecocardiograma que el resto de grupos ( $p < 0,05$ ), sin embargo el volumen de la aurícula izquierda  $> 32 \text{ ml/m}^2$  fue más frecuente en el grupo de mayores de 50 años ( $p < 0,01$ ).

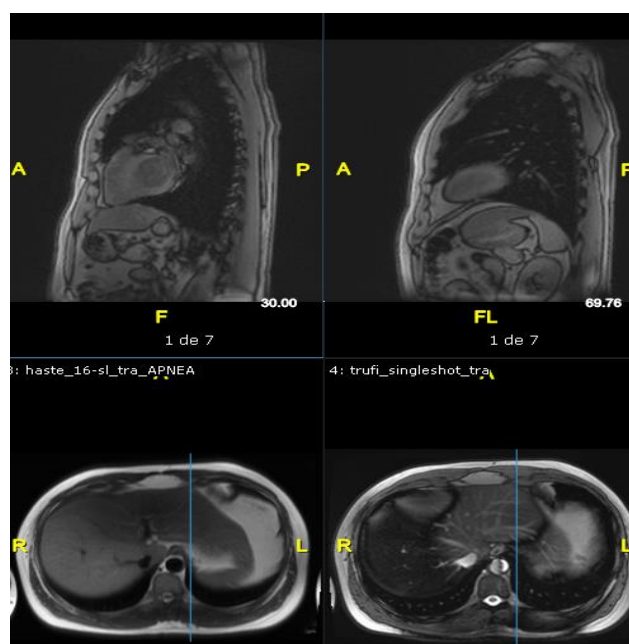
5.4.1.5. La RMN cardíaca se solicitó a algunos pacientes con alteraciones en el ecocardiograma y también en otros pacientes en los que no se encontraron alteraciones patológicas en las demás pruebas cardiológicas, como parte de un estudio paralelo que realizaba del servicio de cardiología.

Se realizaron RNM cardíaca pre-tratamiento a 32 pacientes, 13 sin datos previos de patología orgánica y 19 con algún dato clínico o ecocardiográfico de lesión. En el 81,3% de las RNM realizadas no hubo alteraciones. En un 19,7% de las RNM cardíacas se identificaron alteraciones patológicas: 9,4% datos de realce con fibrosis; 6,3% áreas de edema y en un paciente (3,1%) áreas de edema y fibrosis. Las localizaciones de los realces fueron: intramiocárdico de predominio en cara lateral medio-apical, transmural en región apical, intramiocárdico lineal en septo y cara inferior media e intramiocárdico en cara lateral de base de ápex. En dos de ellos se identificó además una FEVI disminuida del 45 y 48% respectivamente.

**Tabla 15. Alteraciones en la RMN cardiaca (n= 32).**

		N	%
Alteración RMN	Normal	26	81,3
	Edema	2	6,3
	Relace (fibrosis)	3	9,4
	Edema + Realce	1	3,1

**Figura 10. Imagen de RMN cardiaca de paciente con enfermedad de Chagas con presencia de aneurisma apical pequeño y realce tardío circunscrito en ápex de ventrículo izquierdo.**



5.4.1.6. Escala de Rassi. La escala de Rassi categorizó a los pacientes según se muestra en la Tabla 16.

**Tabla 16. Escala de Rassi (n=113).**

		N	%
Esc. Rassi	0	88	77,9
	1	2	1,8
	2	16	14,2
	4	3	2,7
	7	1	0,9
	8	1	0,9
	9	2	1,8

En el sexo masculino la escala de Rassi fue mayor que en mujeres ( $p < 0,001$ ).

#### 5.4.1.7. Estimación del porcentaje de afectación cardiaca.

Tomando el total de la muestra (n 182), un 27,2% presentaba alguna alteración en alguna de las pruebas de extensión cardiaca. Si se tienen en cuenta solo los pacientes que se realizaron el total de las pruebas cardiacas (N=55): ECG, ECC, radiografía de tórax, holter y RMN cardiaca el porcentaje de afectación se eleva a un 89,1%.

**Tabla 17. Pacientes que presentan alguna alteración cardiaca en las pruebas de extensión (n= 180 y n = 55).**

Alteraciones cardiológicas		Total	
		N	%
Total de la muestra (n= 180)	No	131	72,8
	Sí	49	27,2
	Total	180	100,0
n= 55	No	6	10,9
	Sí	49	89,1
	Total	55	100,0

n= 55. Total de pacientes que tienen realizadas las 5 pruebas (ECG, ECC, holter, RMN y radiografía).

En el resto de alteraciones de las pruebas de extensión cardiaca estratificada por sexos, por la presencia de síntomas (Tabla 22) y por la PCR basal, no hubo diferencias estadísticamente significativas.

#### 5.4.1. Alteración de pruebas de extensión digestiva.

En la Tabla 18 se muestran los hallazgos en las dos pruebas de extensión del aparato digestivo, el estudio esófago-gastro-duodenal baritado (TGI) y el enema opaco (EO).

**Tabla 18. Distribución de TGI (n=160) y enema opaco (n=161) y alteraciones encontradas.**

		N	%
Alteración TGI	No	153	90,0
	Sí	17	10,0
Alteración EO	No	154	90,1
	Sí	17	9,9

Los hallazgos encontrados con más frecuencia fueron:

##### 5.4.2.1. A nivel esofágico (considerándose calibre normal hasta 25mm).

- Hipotonía con alteración de onda primaria. 7 pacientes.
- Hipotonía y dilatación esofágica. 5 pacientes.
- Dilatación esofágica. 2 pacientes.
- Reflujo gastroesofágico y hernia de hiato. 2 pacientes.
- Achalasia. 1 paciente. Presentaba disfagia para líquidos y sólidos.

La localización de las alteraciones motoras y las dilataciones se encontraron en todos los pacientes en el tercio medio inferior esofágico (n= 17; 100%).

Se realizaron 2 manometrías, en un caso se detectó achalasia y en el otro, hipotonía ligera a nivel distal que fue considerada normal.

Se realizaron un total de tres endoscopias digestivas altas en pacientes con disfagia: en una de ellas se halló esófago en sacacorchos, en otra, una dilatación de 30 mm y la tercera que fue normal.

#### 5.4.2.2. Alteraciones encontradas en intestino grueso por enema opaco.

El enema opaco fue patológico en 17 casos (9,9%) observando dilataciones del colon en diferentes localizaciones y de distintas dimensiones, como se describen a continuación.

Según la localización de las dilataciones:

- Colon ascendente: 3 pacientes.
- Colon transverso: 3 pacientes.
- Sigma: 10 pacientes.
- Recto-sigma: 1 paciente.

Según el tamaño de la dilatación se divide en los siguientes rangos (se consideran patológicos calibres mayores de 6,5 cm):

- Entre 6,5 y 7 cm. 1 paciente (6,3 cm).
- Entre 7,1 y 8 cm. 7 pacientes (2 con 7,1 cm, 1 con 7,3 cm, otro con áreas de 7,4 cm y de 8 cm a distintos niveles, uno de 7,7 cm y dos pacientes con 7,9 cm).

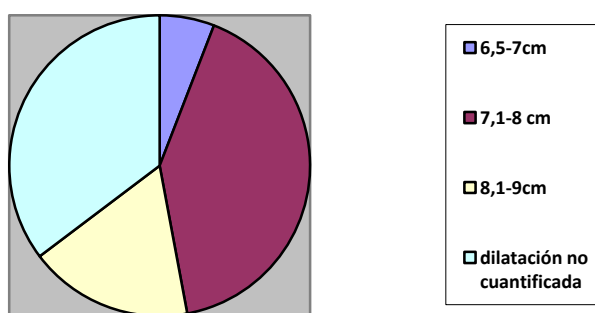


- Entre 8,1 y 9 cm. 3 pacientes (2 pacientes con 8,5 cm y uno con 8,8 cm).

En 6 pacientes no hay medición expresa de la dilatación en el informe y no hubo posibilidad de recuperar las imágenes del estudio.

En un paciente se realizó una colonoscopia encontrando un dolícolon.

**Figura 11. Distribución de la severidad de la dilatación de intestino grueso mediante enema opaco (n=17).**



#### 5.4.2.3. Afectación a nivel esofágico y de intestino grueso.

Cuatro pacientes presentaban doble afectación digestiva, 2 pacientes dilatación colónica e hipotonía esofágica, 1 paciente dilatación en las dos localizaciones y 1 paciente presentaba dilatación en intestino grueso e hipotonía y dilatación en esófago.

Hay 16 pacientes que no se realizaron al menos una de las pruebas de extensión (EO o TGI) y 6 pacientes que no se realizaron ninguna de las dos pruebas. Teniendo en cuenta esta n= 166, el porcentaje de afectados fue de un 18,07%.

No se encuentran diferencias de frecuencia en la estratificación por sexo, edad y PCR basal.

5.4.3. Afectación mixta (cardiológica y digestiva).

El porcentaje de pacientes con afectación mixta (al menos 1 prueba cardiológica alterada y una prueba digestiva alterada) es de 5,9% (10 pacientes).

Existe una mayor incidencia en el sexo masculino que es estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 19. Afectación mixta según sexo, edad y PCR basal (n= 10).**

Afectación mixta	Hombre		Mujer		<= 35 años		36-50 años		>50 años		PCR -		PCR +	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
No	39	86,7	120	96,8	43	93,5	87	93,5	29	96,7	104	92,9	55	96,5
Sí	6	13,3	4	3,2	3	6,5	6	6,5	1	3,3	8	7,1	2	3,5
	$p = 0,023$				$p = 0,803$				$p = 0,498$					

5.4.4. Correlación de la PCR basal con la afectación orgánica en cualquier localización.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre tener PCR basal negativa o positiva en aquellos pacientes que presentaban síntomas (dolor torácico, palpitations, disnea, síncope, estreñimiento o disfagia). Tampoco se hallaron diferencias en las alteraciones de las pruebas cardíacas en relación a la PCR como se expresa en la Tabla 20.

**Tabla 20. Pacientes que presentan alteraciones cardíacas de cualquier tipo en ECG, ECC, radiografía y holter en relación a la PCR basal (n=55).**

Alteraciones cardiológicas		Total		PCR				p
				Negativo		Positivo		
		N	N	%	N	%	N	
Total de la muestra	No	131	75,4	89	75,4	42	67,7	0,294
	Sí	49	24,6	29	24,6	20	32,3	
	Total	180	100,0	118	100,0	62	100,0	
N= 55	No	6	9,4	3	9,4	3	13,0	0,686
	Sí	49	90,6	29	90,6	20	87,0	
	Total	55	100,0	32	100,0	23	100,0	

n=55: Número de pacientes en los que se realizó ECG, ECC, holter y radiografía de tórax.

En cuanto a las pruebas de extensión digestiva no se hallaron alteraciones en relación a la PCR basal (Tabla 21).

**Tabla 21. Pacientes con alteraciones en EO o TGI en relación a la PCR basal.**

		PCR Negativa		PCR Positiva		p
		N	%	N	%	
Alteración EGD	No	104	92,0	49	86,0	0,279
	Sí	9	8,0	8	14,0	
Alteración Enema Opaco	No	98	87,5	56	94,9	0,179
	Sí	14	12,5	3	5,1	

### 5.5.Relación entre la presentación de sintomatología en los pacientes y la aparición de alteraciones en las pruebas de extensión.

El 12,8% (23 casos) con síntomas cardiológicos presentaron también alteraciones en las pruebas realizadas. El resto de relación entre síntomas y resultados se resume en la Tabla 22.

**Tabla 22. Correlación de síntomas cardiológicos y alteración en pruebas de extensión (n= 131 y n=55).**

Síntomas cardiológicos	Alteraciones cardiológicas (1)				Alteraciones cardiológicas (2)			
	No		Sí		No		Sí	
	N	%	N	%				
No	91	50,6	26	14,4	1	1,8	23	47,3
Sí	40	22,2	<b>23</b>	<b>12,8</b>	5	9,1	23	41,8
	p= 0,053				p= 0,193			

Prueba de contraste: test exacto de Fisher

1. Se considera que los pacientes sin datos sobre radiografía de tórax y/o holter No tienen alteraciones de estos parámetros. Así se tiene en cuenta el máximo tamaño muestral (n= 131).
2. Se consideran casos válidos solo los pacientes con datos de TODOS los parámetros cardiológicos, y casos perdidos todos aquellos pacientes de lo que no se disponga dato sobre cualquiera de ellos. De este modo, la muestra se reduce a solo 55 pacientes.

En la mayoría de estudios se realizan únicamente el ECG y el ECC y realmente se desconoce si estas dos pruebas son suficientes para diagnosticar todas las alteraciones cardiacas, por eso en este estudio se intenta comprobar si aumentando el número de pruebas de extensión, se encuentran alteraciones que hubieran pasado desapercibidas sólo con el ECG y el ECC.

Presentaban síntomas cardiológicos 23 pacientes, si se comparan con el total de la muestra (n= 180) el porcentaje de alteración en las pruebas de extensión es de un 12,8%, sin embargo, cuando se tienen en cuenta únicamente los pacientes con todas las pruebas de extensión cardiológicas realizadas (n= 55) el porcentaje de afectación aumenta a un 41,8%.

El 43,8% (14 pacientes) que refirieron síntomas en la visita de inclusión al estudio presentaron alguna alteración en el EO o en el TGI.

El 56,3% de los pacientes asintomáticos sí tenían alteraciones en las pruebas digestivas (p= 0,010): 10 pacientes alteraciones en el EGD, 8 en el enema opaco y 1 en ambas pruebas (Tabla 23).

**Tabla 23. Correlación entre sintomatología digestiva y alteraciones en las pruebas de extensión (n= 169).**

Síntomas digestivos	Alteraciones digestivas				p= 0,010
	No		Sí		
	N	%	N	%	
No	110	80,3	18	56,3	
Sí	27	19,7	14	43,8	

(prueba de contraste: test exacto de Fisher)

### 5.6. Según el tratamiento de primera línea recibido.

Ciento cincuenta y tres pacientes recibieron tratamiento con benznidazol de primera elección, de los que 105 completaron el tratamiento. En 29 casos no se inició el tratamiento por distintos motivos:

- 11 pacientes con indicación de tratamiento no llegaron a iniciarlo porque no regresaron a consulta.
- 7 pacientes no tuvieron indicación por edad (edades entre 55 y 66 años).
- 3 por alteraciones a nivel digestivo graves.
- 2 pacientes por serologías no concluyentes y edad en 50 y 52 años.
- 2 pacientes presentaban leucopenia y neutropenia moderadas basales.
- 2 por gestación y 2 por lactancia; estas cuatro últimas pacientes no regresaron a consulta.

La mediana de duración del tratamiento fue de 60 días (rango intercuartílico de 50-60 días).

Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la duración del tratamiento y el sexo, siendo los hombres los que más días de tratamiento lo tomaron ( $p < 0,05$ ) como se observa en la Tabla 24.

**Tabla 24. Diferencias por sexo en la duración de tratamiento (n=149).**

	Duración del tratamiento							
	N	Media	D.T.	Mediana	P. 25	P. 75	Mínimo	Máximo
Hombre	40	56,3	18,9	60,0	57,5	65,0	8,0	90,0
Mujer	109	48,6	21,1	60,0	40,0	60,0	2,0	70,0

No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la duración del tratamiento ni por edad ni por PCR basal.

#### 5.6.1. Presentación de efectos adversos.

De los 153 pacientes que realizaron un tratamiento con benznidazol el 52,9 % (81 pacientes) presentaron algún efecto adverso (Tabla 25). La mediana del día de aparición de eventos adversos fue de 10 con rango intercuartílico de 7-25.

El 40,5% de los casos (62 pacientes) tuvieron buena tolerancia y en 10 casos se perdió el seguimiento.

**Tabla 25. Efectos adversos atribuidos al tratamiento con benznidazol (n=143 y N=81).**

Descripción EA desglosados		N	% (1)	% (2)
Hipertransaminasemia	No	74	33,8	91,4
	Sí	7	3,2	8,6
Dermatológicos	No	19	8,7	23,5
	Sí	62	28,3	76,5
Digestivos	No	74	33,8	91,4
	Sí	7	3,2	8,6
Neurológicos	No	77	35,2	95,1
	Sí	4	1,8	4,9
Artritis Migratoria	No	77	35,2	95,1
	Sí	4	1,8	4,9
Neutropenia / Leucopenia	No	79	36,1	97,5
	Sí	2	0,9	2,5
Astenia	No	79	36,1	97,5
	Sí	2	0,9	2,5
Neumonitis / Disnea	No	79	36,1	97,5
	Sí	2	0,9	2,5
Otros	No	78	35,7	96,3
	Sí	3	1,4	3,7

EA: Efecto Adverso.

%(1). Calculado sobre el total de pacientes que recibieron tratamiento, excluidos los abandonos (n=143).

%(2). Calculado sobre el total de los 81 pacientes que presentaron EA.

En la estratificación por edad, el subgrupo de mayores de 50 años presentó más EA neurológicos que el resto ( $p < 0,01$ ).

**Tabla 26. Descripción de EA por edad en tratamiento de primera línea (n =143).**

Descripción EA desglosados		Edad						P
		<= 35		36-50		>50		
		N	%	N	%	N	%	
Hipertransaminasemia	No	36	97,3	78	92,9	22	100,0	0,297
	Sí	1	2,7	6	7,1	0	0,0	
Dermatológicos	No	15	40,5	53	63,1	13	59,1	0,068
	Sí	22	59,5	31	36,9	9	40,9	
Digestivos	No	36	97,3	81	96,4	19	86,4	0,116
	Sí	1	2,7	3	3,6	3	13,6	
Neurológicos	No	37	100,0	83	98,8	19	86,4	0,003
	Sí	0	0,0	1	1,2	3	13,6	
Artritis Migratoria	No	36	97,3	81	96,4	22	100,0	0,664
	Sí	1	2,7	3	3,6	0	0,0	
Neutropenia / Leucopenia	No	37	100,0	82	97,6	22	100,0	0,490
	Sí	0	0,0	2	2,4	0	0,0	
Astenia	No	36	97,3	83	98,8	22	100,0	0,672
	Sí	1	2,7	1	1,2	0	0,0	
Neumonitis / Disnea	No	37	100,0	82	97,6	22	100,0	0,490
	Sí	0	0,0	2	2,4	0	0,0	
Otros	No	36	97,3	82	97,6	22	100,0	0,752
	Sí	1	2,7	2	2,4	0	0,0	

Otros EA fueron: fallo multiorgánico, angioedema facial y disgeusia.

Los EA más frecuentes fueron los dermatológicos (28,3%), elevación de transaminasas (3,2 %) y alteraciones gastrointestinales. Nueve pacientes presentaron la asociación de más de un efecto secundario.

El día de aparición de los EA fue más precoz en mujeres que en hombres como se observa en la Tabla 27 (p= 0,048). No existen diferencias por edad ni por PCR basal.

**Tabla 27. Día de aparición de EA en los dos sexos.**

	Día de aparición del EA							
	N	Media	D.T.	Mediana	P. 25	P. 75	Mínimo	Máximo
Hombre	22	22,7	17,6	15,0	10,0	30,0	2,0	60,0
Mujer	59	14,8	12,2	10,0	6,0	17,0	2,0	55,0



**5.6.2. Tratamiento de efectos adversos y suspensión de benznidazol.**

La mayoría de pacientes que recibieron tratamiento sintomático por aparición de EA fue con antihistamínicos orales (29 pacientes; 44,6%). El resto de tratamientos se describen en la Tabla 28.

**Tabla 28. Tratamientos sintomáticos pautados para los EA (n=81).**

Tratamiento pautado	N	%
Antihistamínicos orales	29	44,6
Corticoides sistémicos	19	29,2
Corticoides+ Antihistaminicos	3	4,6
Inhibidores de la bomba de protones	10	15,4
Nada	4	6,2
Desconocido. No recogido	16	-

Suspendieron el tratamiento debido a los EA 38 pacientes (24,8% del total que recibieron tratamiento, 46,9% del total de los que presentaron EA). De 10 pacientes se perdió el seguimiento desconociendo la aparición de EA (Tabla 29).

**Tabla 29. EA que causaron abandono del tratamiento (n=38).**

Descripción de los EA que provocan suspensión de tratamiento (n= 38)	N	%
Artritis migratoria	3	7,9
Dermatológicos	27	71,1
Dermatológicos, Neumonitis/disnea	1	2,6
Dermatológicos, Neurológicos, Astenia, Neumonitis/disnea, Otros	1	2,6
Dermatológicos, Otros	1	2,6
Digestivos	3	7,9
Elevación transaminasas	1	2,6
Elevación transaminasas, Dermatológicos, Artritis migratoria	1	2,6

Los siguientes pacientes que presentaron EA suspendieron el benznidazol a pesar del tratamiento sintomático concomitante:

- Recibieron tratamiento con corticoides 16 pacientes.
- Corticoides y antihistamínicos 1 pacientes.
- Antihistamínicos 13 casos.
- Inhibidores de la bomba de protones 4 pacientes.
- No se dispone de información del fármaco administrado en 4 casos.

Dentro de los EA dermatológicos, las afectaciones fueron:

- Necrosis epidermiolítica tóxica (NET) con erosiones confluentes cutáneas fiebre y fallo multiorgánico en un paciente.
- Síndrome de DRESS en un paciente.
- Pustulosis exantemática en un paciente.
- Toxicodermias graves, en un paciente acompañado de elevación de transaminasas y artritis migratoria.
- Toxicodermias leves que presentaron 26 pacientes y que les llevo a abandonar el benznidazol a pesar de la prescripción de tratamiento sintomático.
- Un paciente presentó urticaria leve con angioedema facial.

**Figura 12. Toxicodermia secundaria a benznidazol.**



Las alteraciones digestivas que obligaron a la suspensión fueron: En dos pacientes vómitos y náuseas mantenidas a pesar de medicación sintomática y en otro paciente diarrea profusa.

### 5.7.Tratamiento de segunda línea.

Del total de pacientes (n=182), 11 pacientes (6%) recibieron en segunda línea benznidazol, ocho de ellos con menos dosis a la anteriormente recibida en primera línea y 3 con la misma dosis que la inicial y 13 pacientes nifurtimox (7,1%).

La mediana de duración de tratamiento con benznidazol fue de 60 días (rango intercuartílico 35-75) y para nifurtimox la mediana fue de 30 días (rango intercuartílico 10-90). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la separación por subgrupos muestrales como son el sexo, edad y PCR basal.

#### 5.7.1.Presentación de efectos adversos.

De los 11 pacientes tratados con benznidazol en segunda línea, uno abandonó el seguimiento y 3 (30%) presentaron EA. De los 13 pacientes tratados con nifurtimox, 10 pacientes (76,9%) presentaron EA ( $p < 0,05$ ). Estos datos se expresan en la Tabla 30.

**Tabla 30. EA asociados a los diferentes tratamientos.**

		Benznidazol		Nifurtimox		p
		N	%	N	%	
EA asociado al tratamiento alternativo	Sí	3	30,0	10	76,9	<b>0,040</b>
	No	7	60,0	3	23,1	
	Abandono	1	---	0	---	

**5.7.2. Tratamiento de efectos adversos y suspensión del tratamiento alternativo.**

En la Tabla 31 se describen los EA del tratamiento de segunda línea.

**Tabla 31. Efectos adversos del tratamiento de segunda línea (n= 23 y n= 13).**

Descripción	N	% (1)	% (2)
Digestivos	3	13,0	23,1
Dermatológicos	2	8,7	15,4
Neumonitis/Disnea	2	8,7	15,4
Dermatológicos, Neumonitis/Disnea	2	8,7	15,4
Elevación transaminasas, Neumonitis/Disnea	1	4,3	7,7
Dermatológicos, Astenia	1	4,3	7,7
Digestivos, Neurológicos	1	4,3	7,7
Elevación transaminasas	1	4,3	7,7
Neurológicos	0	0,0	0,0
Astenia	0	0,0	0,0

%(1). Calculado sobre el número total de pacientes que han recibido tratamiento (n=23)

%(2). Calculado sobre el número total de EA (n=13)

Los pacientes que suspendieron el tratamiento de segunda línea se expresan en la Tabla 32.

**Tabla 32. Suspensión de tratamiento de segunda línea asociado a la aparición de EA (n=22).**

		Benznidazol		Nifurtimox		p
		N	%	N	%	
Suspensión del tratamiento alternativo	No	8	80,0	5	41,7	0,099
	Sí por EA	2	20,0	7	58,3	

#### 5.7.1.1.EA asociados a nifurtimox

Los 5 episodios de neumonitis y disnea se asociaron al tratamiento con nifurtimox, estos 5 pacientes tomaron una dosis de 600 mg al día. La aparición de la sintomatología empezó en el día 5 y 7 tras el inicio del tratamiento asociando además alteraciones dermatológicas. Otros dos pacientes presentaron disnea en el día 10 y 12 respectivamente.

Un paciente presentó una neuropatía sensitiva grave asociado a náuseas en el día 75 (dosis 720mg).

Un paciente presentó una diarrea profusa grave con deshidratación en el día 10 (dosis 600mg). En ambos casos se suspendió el tratamiento.

Tres pacientes tratados con nifurtimox, que presentaron EA, pudieron completar el tratamiento. Uno padeció un cuadro digestivo leve (dosis 600mg) y otros dos lesiones dermatológicas.

#### 5.7.1.2.EA asociados al tratamiento con benznidazol.

Los EA por benznidazol cuando fue empleado en segunda línea de tratamiento fueron:

- Elevación de transaminasas (3x valor normal) que obligaron a la suspensión del tratamiento en el día 10 (dosis 300mg).
- Urticaria moderada a pesar del tratamiento concomitante desde el inicio con benznidazol (250mg) y corticoides que llevó a la suspensión en el día 35.

- Cuadro de diarrea, náuseas y vómitos que aparecieron en el día 75 (dosis 200mg), pudiéndose completar el tratamiento.

## **5.8.Resultados en la evaluación postratamiento.**

### **5.8.1.Evaluación de alteraciones sanguíneas como efecto secundario del tratamiento.**

Los pacientes fueron evaluados mediante analítica (hemograma y bioquímica) a los 15 días del inicio del tratamiento. Se evaluó la aparición de leucopenia/neutropenia, eosinofilia y elevación de transaminasas. Obtuvimos datos de 73 pacientes del total de la muestra, los demás se perdieron por abandono del seguimiento (37 pacientes, 20,3%), otros por aparición de EA en días precoces (< 15 días) que llevaron a la suspensión del tratamiento (25,7%, 28 pacientes), por presentación de EA después del día 15 de tratamiento y que no se hicieron control analítico (9,1%, 10 pacientes) y otros porque no acudieron a la prueba o los datos se han perdido (28,4%, 31 pacientes). El resto de pacientes hasta completar los 109, entran en el grupo de los que no realizaron el tratamiento o abandonaron el seguimiento. De los 73 pacientes, 6 presentaron elevación de transaminasas por encima del valor de referencia y por debajo de 3 veces su valor normal, 4 presentaron eosinofilia y 3 leucopenia (leucocitos por debajo del valor normal del rango de referencia).

### 5.8.2. Evaluación de la PCR en el tercer y sexto mes y al año de haber completado el tratamiento (primera o segunda línea). Comparación con la PCR basal.

En la Tabla 33 se muestran los resultados de eficacia del tratamiento tripanocida en relación a la negativización de la PCR.

No se encontró ninguna PCR positiva al finalizar el tratamiento. Sin embargo, de los pacientes que presentaban PCR positiva al inicio no se dispone de control analítico a los 3 meses de 22 pacientes, a los 6 meses de 25 y al año de 20 pacientes.

**Tabla 33. Datos de PCR postratamiento (n=182).**

		Total	
		N	%
PCR postratamiento a los 3 meses	Negativo	113	100,0
	Positivo	0	0,0
	ND (Casos positivos al inicio sin dato a los 3m postto)	69 (22)	
PCR postratamiento a los 6 meses	Negativo	105	100,0
	Positivo	0	0,0
	ND (Casos positivos al inicio sin dato a los 6m postto)	77 (25)	
PCR postratamiento a los 12 meses	Negativo	117	100,0
	Positivo	0	0,0
	ND (Casos positivos al inicio sin dato al año postto)	65 (20)	

De los 63 pacientes que presentaban una PCR positiva al inicio de la evaluación, 19 (30,2%) se pierden en el seguimiento y el resto, 44 pacientes (69,8%) se obtienen resultados de PCR negativa en algún momento de la evaluación postratamiento (Tabla 34).

**Tabla 34. Negativización de PCR en pacientes que de forma basal presentaban****PCR positiva (n= 63).**

Negativización PCR		PCR inicial Positivo (n= 63)	
		N	%
PCR negativa en algún momento postratamiento (3 meses, 6 meses o 12 meses)	No	0	0,0
	Sí	44	69,8
	ND	19	30,2

### 5.9. Adherencia al tratamiento y al seguimiento tras el tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Chagas.

De los 153 pacientes que iniciaron tratamiento de primera línea con benznidazol, 10 lo abandonaron (6,5%) por causa desconocida y 38 suspendieron el tratamiento por reacciones adversas (24,8%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos de sexo ni edad ni PCR basal.

Durante el tratamiento de segunda línea en 24 pacientes, un paciente (4,2%) abandonó el tratamiento por causas desconocidas y 9 pacientes lo suspendieron por reacciones adversas a la medicación (39,1%); 2 en el grupo de benznidazol (20%) y 7 en el de nifurtimox (58, 3%). Tampoco se encontraron diferencias en la estratificación por sexo, edad o PCR basal.

El tratamiento con nifurtimox lleva a un mayor número de aparición de EA frente a benznidazol ( $p < 0,05$ ) como se observa en la Tabla 35.

**Tabla 35. Asociación de EA según el tratamiento utilizado (n=23).**

		Benznidazol		Nifurtimox		p
		N	%	N	%	
EA asociado al tratamiento alternativo	Sí	3	30,0	10	76,9	<b>0,040</b>
	No	7	60,0	3	23,1	



Del total de la muestra 145 pacientes completaron el seguimiento hasta el año postratamiento y 37 pacientes (20,3%) lo abandonaron.

#### 5.10. Según la coexistencia de otras infecciones endémicas en la misma zona que la Enfermedad de Chagas.

##### 5.10.1.Co-infecciones halladas.

Del total de pacientes de la muestra 132 casos (73,3%) no presentaron ninguna co-infección de las estudiadas y en 50 (26,7 %) sí. La co-infección más frecuente fue la infestación por *Strongyloides stercoralis* detectada en 37 pacientes (20,6%).

**Tabla 36. Co-infecciones encontradas.**

COINFECCIONES	N	%
Ninguna	132	73,3
<i>Strongyloides stercoralis</i>	34	18,9
<i>Strongyloides, Schistosoma spp</i>	1	0,6
<i>Strongyloides, Otros</i>	2	1,1
<i>Schistosoma spp</i>	4	2,2
Otros	7	3,9

Las infecciones englobadas en el apartado “otros” fueron:

- Hepatitis víricas: 2 pacientes con hepatitis B (uno de ellos además asociaba *Entamoeba histolytica*) y otro hepatitis C.
- Sífilis.
- *Ascaris lumbricoides*.

- *Entamoeba histolytica* en 2 pacientes, en uno asociado a estrongiloidiasis.
- *Taenia solium*.
- *Giardia intestinalis*. En un mismo paciente que presentaba estrongiloidiasis.

#### 5.10.2.Co-infecciones y asociación a eosinofilia al inicio de la evaluación y postratamiento de la co-infección.

Del total de la muestra, se disponen de datos de 149 pacientes que no presentaban eosinofilia y 31 pacientes con eosinofilia, de los cuales 5 no se asociaban a ninguna otra infección además de la enfermedad de Chagas (Tabla 37).

**Tabla 37. Presencia de eosinofilia en relación a co-infecciones.**

Eosinofilia pretratamiento	Coinfecciones				p
	No		Sí		
	N	%	N	%	
No	127	96,2	22	45,8	< 0.001
Sí	5	3,8	26	54,2	

En la Tabla 38 se hace relación a la asociación de eosinofilia y la co-infección por *Strongyloides* encontrándose una  $p < 0,001$ .

**Tabla 38. Asociación de eosinofilia y co-infección por *Strongyloides*.**

		Ninguna		Coinfectado con <i>Strongyloides</i> (solo o con más patógenos)		Coinfectado con cualquier otro u otros distintos a <i>Strongyloides</i>		
		N	%	N	%	N	%	
Eosinofilia pretto	No	127	96,2	11	29,7	11	100,0	< 0,001
	Sí	5	3,8	26	70,3	0	0,0	
	Total	132	100,0	37	100,0	11	100,0	

En la Tabla 39 se observa que en los pacientes con enfermedad de Chagas y PCR negativa, sólo el 11,1% (13) tenían eosinofilia previamente al tratamiento y en el grupo de PCR positiva se observa en un 28,6% (18), estas diferencias encontradas son estadísticamente significativas ( $p=0,006$ )

**Tabla 39. Eosinofilia pre y postratamiento en relación a PCR basal.**

		PCR Negativa		PCR Positiva		p
		N	%	N	%	
Eosinofilia	No	104	88,9	45	71,4	<b>0,006</b>
pretratamiento	Sí	13	11,1	18	28,6	
Eosinofilia	No	113	97,4	58	96,7	1,000
postratamiento	Sí	3	2,6	2	3,3	

## **VI. DISCUSIÓN**

### 6.1. Datos demográficos y epidemiología.

El sexo más frecuente en la población de estudio fue el femenino (73,1%). Aunque no hay datos de que la enfermedad de Chagas sea más prevalente en mujeres, lo cierto es que los estudios hechos en países no endémicos, describen más mujeres que hombres (124) (20) (125). Esto puede deberse a la mayor inmigración femenina (126) y a que se intensifique más el cribado en este sexo para evitar posibles transmisiones verticales. Esta serie tiene un porcentaje ligeramente superior de mujeres cuando se compara con otras publicaciones, incluidos estudios hechos en España (127).

La media de edad del estudio es de 40,8 años ( $DT \pm 9,9$ ), menores de 35 años sólo hay un 27,5%, lo que hace reflexionar sobre la baja capacidad de la que disponemos para diagnosticar y, eventualmente, tratar a las mujeres en edad fértil antes de que puedan transmitir la enfermedad a sus descendientes. Aunque en Bolivia se han ido instaurando progresivamente protocolos de cribado para detectar Chagas congénito (128) y en población infantil, una gran parte de la población, sobretodo de áreas rurales, no tiene acceso al cribado. Una publicación boliviana muestra también cifras muy elevadas de diagnóstico tardío con un 30,1% por encima de los 40 años (129). En otro estudio de seroprevalencia de *T. cruzi* en donantes de sangre en Brasil, los pacientes positivos tenían edades comprendidas entre 51-60 años (130), un estudio de screening en Argentina que valoraba niños > 1 año y mujeres hasta 40 años presenta una media de diagnóstico de 19,2 años (131) y en otro estudio español la media de edad es de 39,7, muy similar a nuestra cifra (132). De los 102.236 bolivianos que viven en España, sólo 11.802 son menores de 20 años, lo que puede explicar la edad de la población de estudio (126).

En cuanto al origen de los pacientes, los datos concuerdan con otros estudios europeos (133) (134) que también muestran un porcentaje altísimo de bolivianos (97,3%); sin embargo, no coinciden con un estudio realizado en Los Ángeles (EEUU), donde la migración desde Bolivia es muy baja y donde comunican más casos en pacientes mejicanos y salvadoreños (125). En España a fecha de 1 de enero de 2017 vivían 102.236 bolivianos, lo que supone un 12,97% de la población inmigrante latinoamericana (126).

Según los datos del estudio hay 18 pacientes diagnosticados de la enfermedad entre 14 y 5 años antes de recibir el tratamiento. Muchos de estos no tuvieron acceso a la medicación en sus países de origen, muchos pensaban que no existía tratamiento y otra causa que se observa en las consultas podría ser por motivos laborales y personales. Es importante incidir en la importancia de hacer el tratamiento, en el caso de que esté indicado, lo antes posible para disminuir la transmisión madre-hijo, porque la disminución o desaparición de la parasitemia puede disminuir la incidencia de afectación orgánica y porque los estudios de coste eficacia así lo demuestran (135) (90).

## **6.2. Análisis de test serológicos y de biología molecular.**

Dentro de los objetivos secundarios se encuentra la valoración de los test serológicos utilizados. La única herramienta de la que se dispone en este estudio para valorar la sensibilidad de las pruebas serológicas es comparándolo con la positividad de la PCR.

Los test utilizados en el diagnóstico de los pacientes del estudio son los mismos que recomienda la OMS (22). Está ampliamente descrito que el diagnóstico de la enfermedad de Chagas debe basarse en la positividad de dos pruebas serológicas diferentes o una PCR positiva.

Como demuestran los resultados, la IFA tiene una ligera mayor sensibilidad que el ELISA, si bien es verdad que encontramos un 100% de pacientes con IFA positiva y un 99,4% con ELISA positivos. En los estudios publicados la sensibilidad y especificidad de estas pruebas son muy elevados y similares entre ellas (136). Otro estudio encuentra positividad por serología en el 95,2% de los casos (137).

De los 182 pacientes del estudio, sólo 63 (34,6%) presentaban una PCR positiva al inicio del mismo, lo que demuestra, que a la hora de diagnosticar la enfermedad en su fase crónica, debido a las bajas e intermitentes parasitemias que presentan los pacientes, la técnica de PCR tiene una baja sensibilidad. En los estudios publicados la sensibilidad de la PCR se encuentra entre un 50 y 90% y su especificidad en un 100% (116) (69) (113). Un estudio cifra el porcentaje de PCR positivas en fase crónica en un 23,8% (137). La PCR aumenta su sensibilidad y se considera más útil en los casos de inmunodepresión y en Chagas congénito (138) (139).

Los títulos de anticuerpos generalmente van disminuyendo años después del tratamiento (79) (140) (100). En este estudio no se han cuantificado los anticuerpos al año por lo que no se pueden extraer conclusiones a este respecto, en cualquier caso, los anticuerpos suelen tardar años en disminuir y otros muchos en negativizar (79) (140).

### **6.3. Según la sintomatología presentada y los hallazgos en las pruebas de extensión en el momento del diagnóstico.**

Como indican otras series, se calcula que hasta un 50% de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico (45), en esta serie se describe prácticamente el mismo porcentaje (52,7%). La ausencia de síntomas conlleva un diagnóstico más tardío. Los pacientes del estudio presentaban más síntomas cardíacos (35,2%) que digestivos (24,7%), lo cual concuerda con las publicaciones que comunican un mayor porcentaje de afectación cardíaca que digestiva (46) (58).

#### **6.3.1. Alteraciones cardiológicas.**

Teniendo en consideración el total de la muestra, un 27,2% presentaban alguna alteración en las pruebas de extensión cardiológica, hecho que concuerda con la afectación encontrada en otras series (46). Aunque cuando se incrementa el número de pruebas realizadas en los pacientes (55 pacientes sometidos a ECG, ECC, holter, radiografía y RMN cardíaca) los hallazgos aumentan a un 89,1%, lo que hace pensar que probablemente la cardiopatía chagásica esté infradiagnosticada y que podría ser conveniente aumentar el número de pruebas diagnósticas para evaluar la prevalencia real. Si bien es cierto que sobre la mayoría de las alteraciones encontradas no se tomarán medidas terapéuticas diferentes, el estudio BENEFIT no recomienda hacer



tratamiento tripanocida con afectaciones cardíacas leves al no demostrarse una disminución de la progresión (141)

En la fase crónica de la enfermedad con frecuencia las alteraciones en el ECG preceden a las observadas en el ecocardiograma o la RMN (142). Se considera importante contar con un ECG basal para valorar la evolución de la enfermedad. Las alteraciones más frecuentes en el ECG que se consideraron como características de la enfermedad de Chagas fueron la combinación del BRDHH y el HARI (143).

En el presente estudio, el ECG se realizó en 180 pacientes encontrando alteraciones en el 23,9% de los mismos. El hallazgo más frecuente fue el BRDHH (11,1%) y en un 7,8% bradicardia sinusal que coincide con otras series (144). Se encontró mayor frecuencia de alteraciones en los hombres con  $p = 0,035$  (sobre todo de HARI ( $p = 0,037$ )).

El ECC se realizó en 180 pacientes, de los cuales se encontraron alteraciones en 19 casos (10,6%). Los hallazgos más frecuentes en este estudio son las alteraciones de la contractilidad (3,9%) y en el mismo porcentaje los aneurismas apicales que también coinciden con algunos estudios de la literatura (144). Otros estudios de prevalencia describen un 8,5% (1,6-8,6%) de aneurismas apicales y un 20% (5,3%-22%) de trastornos de contractilidad (145). En este estudio las alteraciones fueron más frecuentes en el subgrupo de edad de 36-50 años ( $p = 0,036$ ), a excepción de la dilatación de la AI que fue más frecuente en el subgrupo de mayores de 50 años. Esto es llamativo ya que se esperaba encontrar más alteraciones a mayor edad (146).

Los hallazgos de la RMN concuerdan con los de otras series. Una de ellas demuestra una asociación estadísticamente significativa entre la escala de Rassi (score  $>6$ ) y los hallazgos patológicos en la RMN aunque el estudio concluye que aún queda

pendiente la investigación de esta técnica como método de estudio y pronóstico de cardiopatía chagásica. (111). En este estudio, hay 4 pacientes con escala de Rassi 0 y que presentaron realce o fibrosis.

Cuatro ECC que fueron normales también presentaron alteraciones en la RMN (fibrosis o edema), si bien es verdad que sólo se realizaron 32 pruebas de RMN por lo que no se pueden resaltar datos esclarecedores. Hay un estudio que demuestra alteraciones en el 12,5% de los pacientes en fase indeterminada de la enfermedad (sin alteraciones en el ECG, radiografía de tórax ni en el ECC) (147). Aún no existen estudios que correlacionen el coste- eficacia de esta técnica en pacientes con enfermedad de Chagas. Los hallazgos cardiológicos no se correlacionaron con la positividad de la PCR, lo que lleva a pensar que no solo la parasitemia juega un papel esencial en el daño miocárdico sino que también la inmunidad debe ser un factor a tener en cuenta (35). También pudiera ser que hubiera que la sensibilidad de la técnica de PCR aumentara con un mayor número de pruebas en muestras tomadas en diferentes días, puesto que una PCR en un momento aislado no define el estado de no parasitemia (3).

### 6.3.2. Alteraciones digestivas.

De 170 pacientes investigados un 10% presentaron alteraciones en el EGD y de 171 pacientes sometidos a enema opaco un 9,9 presentaban alteraciones en esta prueba. En total, un 18,07% de la muestra del estudio tenía alguna alteración digestiva. Estos datos están en consonancia con las series publicadas (58) (16).

La mayoría de alteraciones esofágicas se encuentran en el tercio distal, predominando sobre todo las alteraciones de la contractilidad, lo que también se corresponde con las series publicadas (148).

Algunos estudios abogan más por la realización de manometrías en pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos por la mayor rentabilidad diagnóstica que presenta esta prueba frente al tránsito baritado (149) (148). En esta serie sólo se realizaron 2 manometrías así que no podemos obtener datos concluyentes al respecto.

Las alteraciones a nivel de colon se encontraron con mayor frecuencia en la zona del sigma, hallazgo que coincide con lo expuesto en otros estudios (150).

Un 61% de los pacientes del estudio (4 pacientes) presentaron doble afectación digestiva. Poco hay publicado al respecto de la afectación a dos niveles del tubo digestivo, pero por los datos de otros artículos, parece que esta asociación se presenta con baja frecuencia (151).

En este estudio no se encontraron diferencias en la estratificación por sexo, edad o PCR basal, sin embargo otros estudios han encontrado mayor longitud del colon distal en mujeres (152) y una relación directamente proporcional entre la edad y el calibre de la dilatación colónica (150).

### 6.3.3. Afectación mixta (cardiológica y digestiva).

En la muestra de este estudio, un 5,9% (10 pacientes) presentaron alguna alteración simultánea en una prueba digestiva y en una cardiológica; siendo más

frecuentes estos hallazgos en los hombres ( $p=0,023$ ) que en las mujeres, sin encontrarse correlación con la edad o la PCR basal. No existen datos publicados de la afectación mixta salvo un artículo de una serie pequeña de 95 pacientes con una prevalencia de 14,7% (153), pero no hay otros artículos que confirmen esta frecuencia. De hecho, la mayoría de artículos refiere no conocer el alcance de la forma cardiodigestiva (3). Un artículo de revisión presenta un porcentaje de asociación cardiodigestiva cercana al 30% lo que difiere mucho de nuestra serie, esto posiblemente pueda explicarse por el tipo de *T.cruzi* involucrado, aunque en este estudio no se ha identificado el subtipo de tripanosoma (154). Otra serie de pacientes con Chagas importado, con pacientes procedentes en su mayoría de Bolivia con similares características de sexo y media de edad, presentaba una prevalencia del 4,4%, más parecida a la encontrada en este estudio (81). Parece que las alteraciones esofágicas preceden a la afectación cardíaca o de colon.

#### 6.3.4. Correlación de la PCR basal con la afectación orgánica a cualquier nivel.

En este estudio no se ha podido correlacionar la positividad de PCR con la mayor presencia de síntomas cardiológicos o digestivos o con mayores alteraciones en las pruebas de extensión. Otros estudios tampoco encontraron relación entre la positividad de la PCR y la aparición de alteraciones (155).

#### **6.4. Relación entre los síntomas presentados y la aparición de alteraciones en las pruebas de extensión.**

Un 52,7% (96 pacientes) no presentaban síntomas compatibles con la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Hasta un 14,4% del total de la muestra no presentaba ningún síntoma cardiológico y, sin embargo, sí presentaba alteraciones en alguna prueba. Si tomamos como el conjunto de la muestra de los 55 pacientes que tenían todas las pruebas cardiológicas realizadas (ECG, ECC, holter, radiografía tórax y RMN), hasta un 47% de los pacientes sin síntomas presentaba alguna alteración. Esto lleva a pensar que es necesario evaluar de forma exhaustiva tanto a los pacientes sintomáticos como a los asintomáticos. Hay un artículo publicado con seguimiento de pacientes en fase indeterminada durante diez años que muestra la evolución del 24% de los mismos a cardiopatía chagásica a lo largo del estudio (156).

En cuanto a los síntomas digestivos, un 56,3% de los pacientes que no referían síntomas presentaba alteraciones en las pruebas digestivas ( $p=0,010$ ). Diez pacientes tenían alteraciones en el EGD, 8 en el enema opaco y 1 en ambas pruebas. En muchas ocasiones la percepción de síntomas es tardía, sobretudo el estreñimiento, cuando el daño ya está establecido (154).

Los pacientes que se encuentran en una forma crónica indeterminada pueden presentar evolución a la fase cardíaca o digestiva, por lo que las pruebas de extensión están indicadas (157).

### 6.5. Según el tratamiento de primera línea recibido.

En nuestro centro el fármaco de elección de primera línea es el benznidazol por su menor toxicidad y la menor duración de tratamiento. El nifurtimox lo proporciona la OMS de forma gratuita cuando no se ha podido completar el tratamiento con benznidazol.

Del total de la muestra, 153 pacientes recibieron tratamiento. Once pacientes abandonaron el tratamiento una vez pautado y 4 pacientes no regresaron a consulta para ser tratadas tras la gestación y lactancia, lo que supone que un 7,6% del total de la muestra no recibió el tratamiento farmacológico que debería haber sido indicado según los criterios actuales de tratamiento. En un estudio realizado durante 5 años pierden hasta el 73,3% de los seguimientos de sus pacientes, si bien durante el mismo se produjo un desabastecimiento de benznidazol, por lo que no pudieron ofrecer a los pacientes tratamiento (81); sin embargo, en otro estudio multicéntrico con seguimiento a 5 años la pérdida fue de tan sólo el 0,5% (89).

La mediana de duración de tratamiento, 60 días se corresponde con el estándar de duración de tratamiento con benznidazol. A partir de 2009 se protocolarizó el tratamiento a una dosis máxima de 300mg/día (89), esto hace que al ajustarse por peso el fármaco (0,5 mg/kg/día), los hombres, que habitualmente pesan más que las mujeres realicen más días de tratamiento ( $p=0,021$ ).

### 6.5.1. Efectos adversos.

Un 52,9% (81 pacientes) del total de pacientes tratados, presentó algún efecto adverso con el tratamiento, lo que dificulta su cumplimiento. Algunos estudios estiman la prevalencia de EA entre un 39,3% y 76% (132) (94) (81).

La mediana del momento de aparición de las reacciones adversas fue de 10 días (rango intercuartílico 7-25), lo que se corresponde con la literatura (93). Viotti relaciona la aparición de síntomas dermatológicos como idiosincrática y secundaria a reacciones de hipersensibilidad, por otro lado la aparición de síntomas neurológicos como es la neuropatía se relaciona con la dosis acumulada y se produce por toxicidad, es por esto que se produce de forma más tardía. En un estudio refieren la aparición de reacciones cutáneas, digestivas y aparición de síntomas generales entorno al día 10 de tratamiento y de las reacciones neurológicas entorno al día 40 (81).

El tratamiento con benznidazol origina con mucha frecuencia numerosos EA de diferente índole, siendo los más frecuentes los dermatológicos, que abarcan desde el prurito hasta el síndrome de DRESS (158) (81).

Lo más frecuente en este estudio también fueron las manifestaciones dermatológicas. Con amplio rango de manifestaciones desde las reacciones de hipersensibilidad con exantema o exantema acompañado de prurito, o prurito de forma aislada hasta los síndromes DREES y NET (28,3%), lo que se concuerda con lo publicado en otros estudios (87). La hipertransaminasemia (3,2%) y los problemas de tolerancia digestiva (3,2%) son eventos que rara vez abocan a la suspensión del fármaco (93).

La polineuropatía aparece con poca frecuencia, ya que se produce por dosis acumulada. En nuestra serie, la dosis de tratamiento estuvo muy ajustada al peso y no se superaron los 300mg/día aunque tuviéramos que aumentar el número de días de tratamiento como recomiendan en otros estudios (89) (87). En el subgrupo de mayores de 50 años hubo mayor incidencia de esta reacción adversa ( $p= 0,003$ ) como ocurre en otros estudios (81); otras series, sin embargo, no encuentran estos hallazgos (159).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexo, a diferencia de lo comunicado en otras series, donde el sexo femenino presentaba más reacciones dermatológicas y digestivas (159) (81).

En esta muestra los EA aparecen de forma más precoz en las mujeres que en los hombres que podría estar en relación con la mayor tasa de abandono de tratamiento en mujeres (26,8% vs 19,5% en hombres) aunque sin significación estadística. Otro estudio también muestra mayor número de EA y más precoces en mujeres que en hombres aunque sin diferencias en la tasa de abandono por la aparición de los mismos (81).

#### 6.5.2. Tratamiento de efectos adversos y suspensión de benznidazol.

Durante este estudio se produjeron abandonos del tratamiento con benznidazol por aparición de toxicodermia dermatológica a pesar del tratamiento concomitante y sintomático con antihistamínicos o corticoides orales,.

A pesar del tratamiento sintomático, 38 pacientes (24,8% del total que recibieron tratamiento, 46,9% del total de los que presentaron EA) abandonaron el tratamiento. Algunas series arrojan porcentajes de suspensión de tratamiento debido a EA similares a esta muestra: 19,5% (81) o 23,9% (89). En un metaanálisis realizado, las cifras son



variables y más bajas, entre un 1-18% con una media de 10% de abandonos por toxicidad (160).

#### **6.6. Tratamiento de segunda línea.**

Once pacientes (6%) recibieron un tratamiento de segunda línea con benznidazol; ocho de ellos con dosis menores que en el primer intento. Trece pacientes (7,1%) recibieron tratamiento con nifurtimox.

La mediana de duración del tratamiento con benznidazol fue de 60 días (35-75) y de 30 días (10-90) para los que tomaron nifurtimox. Estos datos ya dejan entrever que muchos pacientes no terminaron el tratamiento, ya que la duración estándar de benznidazol es 60 días y para nifurtimox de 90 días.

Un 30% de los pacientes (3 pacientes) presentaron de nuevo EA con el benznidazol, porcentaje menor al encontrado en la primera línea (52,9%). Dos de estos pacientes tuvieron que suspender el tratamiento, uno de ellos pese al tratamiento concomitante con corticoides desde el inicio de la terapia; combinación que abogan algunos estudios para aumentar la tolerancia a la medicación (161).

De los tratados con nifurtimox un 76,9% (10 pacientes) presentaron algún EA ( $p=0,040$ ), de los cuales 7 (58,3%) tuvieron que abandonar el tratamiento. En una serie americana refirieron una tasa de abandono del 20,8% debido a EA (82) y en una serie española un 83,3% (15 pacientes) presentaron EA a nifurtimox con un abandono en el 27,8% de los casos por este motivo (98). Nuestra serie tiene una tasa de abandonos a

nifurtimox muy superior a las publicadas en otras series sin encontrarse una explicación plausible.

En las series publicadas los EA más frecuentes han sido los digestivos, las afectaciones del sistema nervioso periférico y los trastornos neuropsiquiátricos (98) (82) (99) (97), sin embargo, en este estudio la frecuencia de aparición de síntomas dermatológicos y respiratorios es la misma (5 pacientes). De los cuadros respiratorios en 2 de los pacientes se confirmó posteriormente como reacciones alérgicas al fármaco (acompañados también de manifestaciones dermatológicas) y en una de las pacientes no se pudo establecer un diagnóstico de seguridad, ya que se sospechó una bronquitis aguda infecciosa intercurrente. Hay una serie pediátrica publicada de 62 pacientes, de los cuales un 4,8% presentaron disnea y dolor torácico que les llevó a la suspensión del fármaco de forma temporal (162).

## **6.7. Evaluación postratamiento.**

### **6.7.1. Alteraciones en la analítica de control durante el tratamiento.**

Algunas series hacen varias analíticas de control durante el tratamiento, sin embargo, la depresión de la médula ósea es un EA poco frecuente (93).

Debido a la idiosincrasia de la población de estudio, que habitualmente viven lejos del hospital, y a las dificultades laborales que presentan para acudir a las consultas, se realizó una única analítica a los 15 días del inicio del tratamiento que es cuando se

producen la mayoría de alteraciones (81). En este estudio un 17,9% de los pacientes que se realizaron un control analítico a los 15 días presentan alguna alteración analítica con elevación de transaminasas (6 pacientes, 8,21%), eosinofilia (4 pacientes, 5,47%) y leucopenia (3 pacientes, 4,10%). En el estudio de Molina, las alteraciones analíticas también son poco frecuentes y no obligaron a la discontinuación del tratamiento en la mayoría de los casos (81).

#### 6.7.2. Seguimiento de PCR postratamiento a los 3, 6 y 12 meses.

Todas las PCR realizadas postratamiento fueron negativas, incluidas las de los pacientes que presentaban una PCR basal positiva, lo que lleva a pensar en la eficacia del tratamiento tripanocida en cuanto a la disminución o abolición de la carga parasitaria.

Una de las limitaciones del estudio es que varios pacientes abandonaron el seguimiento, de los 63 pacientes con PCR basal, 19 no disponen de ninguna PCR postratamiento. Esto hace que el tamaño muestral sea menor y no se puedan extraer conclusiones.

Aun así, con los datos obtenidos, el 100% de los que tuvieron control postratamiento negativizaron la PCR en algún momento del seguimiento. Otras series arrojan porcentajes de seroconversión inferiores a un 40% a los 12 meses (163) o en otro estudio, demuestran la presencia de PCR positiva en algún momento a lo largo de 13 años de seguimiento en el postratamiento hasta de un 44,8% (140).

Probablemente el tiempo de seguimiento del presente estudio sea corto para poder valorar la negativización de la PCR.

#### **6.8. Adherencia al tratamiento y al seguimiento tras el tratamiento.**

En nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Chagas están dispuestos a tomar la medicación a pesar de todos los EA que puede generar ya que saben que es la única opción de posible curación que tienen, sin embargo, la frecuencia y en ocasiones a gravedad de los EA no les permiten finalizar la terapia. Otras veces, como ya se ha expuesto, el acceso a las consultas y a realizarse analíticas periódicamente se les ve complicadas por motivos laborales o personales.

En el estudio se perdió el seguimiento de 10 pacientes que abandonaron el tratamiento de primera línea (6,5%) por causas desconocidas y 38 suspendieron el tratamiento por EA (24,8%). Durante la segunda línea de tratamiento un paciente abandonó el tratamiento y 9 lo suspendieron por EA (39,1%), la mayoría de ellos eran del grupo de nifurtimox ( $p=0,040$ ). En la literatura también se corrobora la mayor frecuencia de EA con nifurtimox, de ahí que se utilice en segunda línea, además de por requerir una mayor duración del tratamiento (164).

Del total de la muestra ( $n=182$ ), 145 pacientes (79,67%) completaron el seguimiento hasta el año postratamiento y 37 pacientes (20,3%) lo abandonaron.

## 6.9. Coexistencia con otras infecciones en pacientes con Enfermedad de Chagas.

### 6.9.1. Co-infecciones encontradas.

El área de endemia de la enfermedad de Chagas comparte espacio con otras muchas infecciones, de ahí que en el momento del cribado se pida también despistaje para otros microorganismos.

En la literatura, hay datos de co-infección de *Trypanosoma cruzi* con VIH (165), con HTLV 1/2 (166) y *Helicobacter pylori* (167).

En nuestro estudio un 73,3% de los pacientes no presentaba infección alguna concomitante. Un 20,6% de pacientes (37 pacientes) presentaban co-infección con *Strongyloides stercoralis*. Otros estudios también encuentran asociación entre ambas infecciones y observan mayor incidencia de estrongiloidiasis en pacientes con PCR de *T. cruzi* positiva que en la población no infectada o en los que tienen PCR negativa, arrojando la hipótesis de que la co-infección de este helminto pueda favorecer parasitemias más elevadas de *T. cruzi* (168). En la serie del estudio, 19 pacientes con estrongiloidiasis presentaron PCR positiva y 18 PCR negativa. Se debe realizar el cribado de estrongiloidiasis en los pacientes con enfermedad de Chagas por su misma distribución geográfica y por si los pacientes necesitaran de tratamiento con corticoides, evitando de esta forma el síndrome de hiperinfestación (169).

### 6.9.2. Co-infecciones y asociación a eosinofilia.

Por sí mismo *Trypanosoma cruzi* no suele producir eosinofilia, por lo que siempre que se encuentre se debe hacer un cribado exhaustivo de otras parasitosis, con especial interés en los helmintos. En este estudio sin embargo, hay una asociación estadísticamente significativa entre una PCR positiva basal de *Trypanosoma cruzi* y la aparición de eosinofilia ( $p=0,006$ ), lo que seguramente se explique por su alta asociación a estrongiloidiasis.

Veintiseis pacientes (14,47%) presentaban co-infección con *Strongyloides* y tenían eosinofilia ( $p< 0,001$ ), sin embargo la asociación a otras infecciones no se correlacionaba con la aparición de eosinofilia. Veinticuatro pacientes que recibieron tratamiento para *Strongyloides*, normalizaron la cifra de eosinófilos.



## **VII. CONCLUSIONES**



## **VII. CONCLUSIONES.**

1. En la población registrada en el estudio durante el periodo de enero de 2013 a julio de 2015 el sexo predominante fue el femenino con una media de edad de 40,8 años. El país de origen más prevalente fue Bolivia con un 97,3%.
2. El 27,2% de la población estudiada tenía alguna afectación cardíaca y el 18,07% alguna afectación digestiva.
3. La realización de pruebas específicas cardíacas y digestivas permite detectar en fase crónica indeterminada, lesiones en el 47,3 y 56,3% de los casos, respectivamente.
4. Los test serológicos para *Trypanosoma cruzi* presentan una alta sensibilidad y especificidad, sin embargo las guías siguen recomendando la positividad de dos pruebas serológicas contra diferentes antígenos para establecer el diagnóstico de Enfermedad de Chagas.
5. La PCR se considera de baja rentabilidad diagnóstica en la fase crónica por las bajas e intermitentes parasitemias que presentan estos pacientes. Solo el 34,6% de la muestra presentaba una PCR positiva en el momento del diagnóstico que en todos los casos se negativizó post-tratamiento.

6. La frecuencia de hallazgos patológicos en las pruebas de extensión cardiaca o digestiva no se correlacionan con la positividad de la PCR al diagnóstico.
7. El tratamiento con benznidazol ocasiona efectos adversos en el 52,9% de los casos, la mayoría alrededor de los 10 primeros días y con predominio de síntomas dermatológicos. La polineuropatía es más frecuente en mayores de 50 años. La tasa de abandono de este fármaco es del 24,8 %.
8. El nifurtimox es peor tolerado, con un 76,9% de efectos adversos y un 58,3% de abandonos.
9. La coinfección por *Strongyloides stercoralis* es muy frecuente (20,6%) en pacientes bolivianos con enfermedad de Chagas.



## **VIII. ANEXOS**

**ANEXO 1:** Descripción de las alteraciones en el ECG.

Alteración encontrada en el ECG	Descripción de la alteración
BRDHH (Bloqueo de rama derecha)	QRS ancho, con un patrón en V1 rSR'. En V6 observaremos un QRS ancho, con una pequeña onda q, en patrón qRS.
HARI (Hemibloqueo anterior izquierdo)	Se define como onda R predominante en I y aVL, pudiendo existir una pequeña onda Q inicial. Onda r en II, III y aVF seguida de una S profunda y complejo QRS de duración normal con eje izquierdo.
BAV 1° grado (bloqueo auriculoventricular de primer grado)	Se identifica porque todas las ondas P conducen aunque presentan un retraso (PR > 0,20 segundos).
BAV 2° grado (bloqueo auriculoventricular de segundo grado)	Se diagnostica porque existen ondas P que no conducen.
BAV 3° grado (bloqueo auriculoventricular de tercer grado)	Existe una disociación auriculoventricular.
EV (extrasístole ventricular)	Complejos de QRS ancho a lo que no precede una onda P.
TVS (taquicardia ventricular sostenida) o TVNS (Taquicardia ventricular no sostenida).	Se identifica como una frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos por minuto (lpm) que no presenta onda P previa a los complejos QRS que son anchos.
Bradicardia sinusal	Definida como frecuencia cardíaca (FC) menor de 50 latidos por minuto.
FA (fibrilación auricular)	Se identifica por la ausencia de ondas P, línea irregular de base por la presencia de numerosos focos de conducción y QRS estrechos irregulares.
Flutter Auricular	se identifica por ser rítmica con ausencia de ondas P con presencia de ondas F (dientes de sierra a una FC de unos 300lpm) seguidas de QRS regular y estrecho.
BRIHH (bloqueo de rama izquierda)	Se identifica por un QRS anchos. En V1 Onda QS ancha en V6 onda R ancha y alta y ausencia de ondas Q en I, V5 y V6.

**ANEXO 2:** Hoja de Prescripción y recogida de fármaco en Medicamentos Extranjeros.**FORMULARIO DE SOLICITUD DE BENZNIDAZOL Y NIFURTIMOX****DATOS DEL SOLICITANTE**

Fecha de solicitud:  
Médico prescriptor:  
E-mail:  
Teléfono:

Nombre de la institución:  
Dirección (con código postal):  
Teléfono:

**INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y CLÍNICA SOBRE LOS PACIENTES A TRATAR:**

Nº de paciente	Medicamento solicitado	Nº de envases <sup>a,b</sup>	Edad (años)	Peso (kg)	Probable vía de transmisión	Probable lugar de infección	Lugar de nacimiento	Fase (aguda, crónica o reactivación debido a inmunosupresión)

Otra información relevante (opcional):

<sup>a</sup> **benznidazol** Una caja del Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE Benznidazol) contiene 100 comprimidos de 100 mg (ranurados) ó de 12,5 mg, cada uno. Un envase del Laboratorio ELEA (Abarax) contiene 100 comprimidos (bi-ranurados) de 100 mg o de 50 mg, cada uno. La posología recomendada es de 5 mg/kg al día en adultos (hasta 10 mg/kg al día en niños), durante 60 días.

<sup>b</sup> **nifurtimox** Un envase de Bayer (Lampit) contiene 100 comprimidos (bi-ranurados) de 120 mg cada uno. La posología recomendada es de 8-10 mg/kg al día en adultos (hasta 15 mg/kg al día en niños), durante 60 días.

**Recomendaciones**

- No debería iniciarse el tratamiento sin evaluar, previamente, la posibilidad de completar la totalidad de su duración y la posibilidad de detectar precozmente cualquier reacción adversa que pudiera producirse a lo largo de todo el tratamiento.
- Cualquier evento o reacción adversa grave que ocurra durante el tratamiento con benznidazol y nifurtimox debería ser notificada al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) de su país. Aquellos países que no tengan CNF podrán informar a la autoridad nacional reguladora de medicamentos (ANRM); la CNF/ANRM, por su vez, enviarán sus informes al banco de datos mundial del Centro de Monitoreo de Uppsala.

**ANEXO 3:** Modelo de hoja informativa para paciente de 60Kg de peso con prescripción de tratamiento con benznidazol.

Diagnóstico: Enfermedad de Chagas

Tratamiento: benznidazol, comprimidos de 100 mg:

	<u>Desayuno</u>	<u>Cena</u>
Día 1º - - - -	½ comprimido - - - - -	0
Día 2º - - - -	½ comprimido - - - - -	½ comprimido
Día 3º - - - -	1 comprimido - - - - -	½ comprimido
Día 4º - - - -	1 comprimido - - - - -	1 comprimido
Día 5º - - - -	1 ½ comprimido - - - - -	1 ½ comprimido

FECHA INICIO:

FECHA FIN:

Estará con la dosis de 1 ½ comprimidos por la mañana, y - 1 ½ comprimidos por la noche durante 60 días. Los tomará con el estómago lleno, con desayuno y cena.

Control analítico a los 15 días de haber iniciado el tratamiento.

**Comprar un solo envase, por si no lo tolera. Si lo tolera bien comprar el segundo envase.**

**ANEXO 4:** Modelo de hoja informativa para paciente de 60 Kg de peso con prescripción de tratamiento con nifurtimox.

Diagnóstico: Enfermedad de Chagas

Tratamiento: nifurtimox, comprimidos de 120 mg:

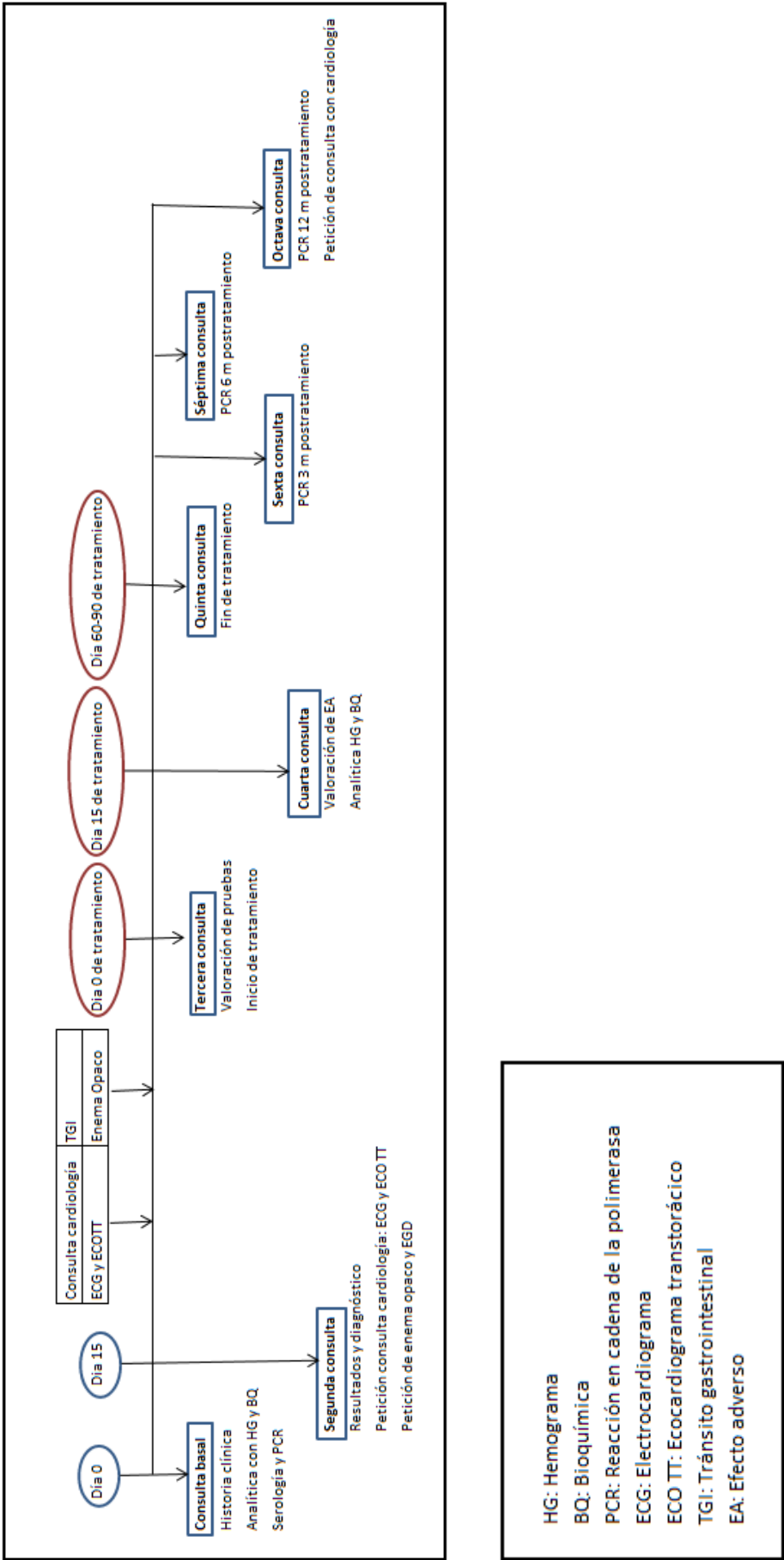
	<u>Desayuno</u>	<u>Comida</u>	<u>Cena</u>
Día 1º - - -	½ comprimido	½ comprimido	½ comprimido
Día 2º - - - -	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido
Día 3º - - - -	1 comprimido	1 comprimido	2 comprimidos

Estará con la dosis de 1 comprimidos por la mañana, 1 comprimidos en comida y 2 comprimidos por la noche durante 90 días. Los tomará con el estómago lleno, con desayuno, comida y cena.

Control analítico a los 15 días de haber iniciado el tratamiento.



**ANEXO 5:** Cronograma de evaluación y seguimiento de pacientes con enfermedad de Chagas.



## **IX.BIBLIOGRAFÍA**

1. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Kumaresan J, Sachs SE, Sachs JD, et al. Control of neglected tropical diseases. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Sep 6 [cited 2017 Feb 25];357(10):1018–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra064142>
2. OMS. OMS | Notas descriptivas: enfermedades tropicales desatendidas. Consultado el 12 de abril de 2017. [http://www.who.int/topics/tropical\\_diseases/factsheets/neglected/es/](http://www.who.int/topics/tropical_diseases/factsheets/neglected/es/)
3. Rassi A, Rassi A, Marcondes de Rezende J. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). *Infectious Disease Clinics of North America*. 2012; 26(2): 275-91.
4. Steverding D. The history of Chagas disease. 2014;7:1–8.
5. Fernandes A, Iñiguez AM, Lima VS, Souza SMFM de, Ferreira LF, Vicente ACP, et al. Pre-Columbian Chagas disease in Brazil: *Trypanosoma cruzi* I in the archaeological remains of a human in Peruaçu Valley, Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 Feb 25];103(5):514–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797771>
6. Lima VS, Iniguez AM, Otsuki K, Fernando Ferreira L, Araújo A, Vicente ACP, et al. Chagas disease in ancient hunter-gatherer population, Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 Jun [cited 2017 Feb 25];14(6):1001–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18507932>
7. Meneghelli UG. [Miguel Dias Pimenta (1661-1715) and the history of chagasic megaesophagus and megacolon]. *Arq Gastroenterol* [Internet]. [cited 2017 Feb 25];33(3):115–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9201322>

8. Miles MA. The discovery of Chagas disease: progress and prejudice. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2004 Jun [cited 2017 Feb 25];18(2):247–60, table of contents. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552004000200>
9. Chagas C: Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo de *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909, 1:159–218. 45.
10. Chagas C: Sobre um tripanossoma do tatu, *Tatusia novemcincta*, transmitido pela *Triatoma geniculata* Latr. (1811). possibilidade de ser o tatu um depositário do *Trypanosoma cruzi* no mundo exterior. *Brazil Med* 1811, 26:305–306.
11. Mazza S: Nota sobre el primer centenar de formas agudas de enfermedad de Chagas comprobadas en la República por la Misión de Estudios de Patología Regional Argentina. *Prensa Med Argent* 1936, 1936(23):1979–1981.
12. Morel CM. Chagas disease, from discovery to control- and beyond: history, myths and lessons to take home. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio Janeiro*. 1999;94:3–16.
13. Bahia MT, Diniz L de F, Mosqueira VCF. Therapeutical approaches under investigation for treatment of Chagas disease. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2017 Feb 25];23(9):1225–37. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543784.2014.922952>
14. Longo DL, Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 30 [cited 2017 Feb 25];373(5):456–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222561>

15. Moncayo A, Silveira AC. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Feb 25];17–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19753454>
16. Stanaway JD, Roth G. The Burden of Chagas Disease Estimates and Challenges.
17. Moncayo A. Progress towards the elimination of transmission of Chagas disease in Latin America. *World Health Stat Q* [Internet]. 1997 [cited 2017 Feb 25];50(3–4):195–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9477549>
18. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: An overview of clinical and epidemiological aspects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013.
19. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop* [Internet]. 2010 Jul [cited 2017 Feb 25];115(1–2):14–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X09003623>
20. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DAJ, et al. Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;
21. Coura JR, Junqueira AC V. Ecological diversity of *Trypanosoma cruzi* transmission in the Amazon basin. The main scenarios in the Brazilian Amazon. *Acta Trop* [Internet]. 2015 Nov [cited 2017 Apr 19];151:51–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X15001345>

22. World Health Organization (2007) WHO consultation on international biological reference preparations for Chagas diagnostic tests. Consultado el 12 de marzo de 2017. [http://www.who.int/bloodproducts/ref\\_materials/WHO\\_Report\\_1st\\_Chagas\\_BRP\\_consultation\\_7-2007\\_final.pdf](http://www.who.int/bloodproducts/ref_materials/WHO_Report_1st_Chagas_BRP_consultation_7-2007_final.pdf).
23. Ibarra-Cerdeña CN, Zaldívar-Riverón A, Peterson AT, Sánchez-Cordero V, Ramsey JM. Phylogeny and niche conservatism in North and Central American triatomine bugs (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae), vectors of Chagas' disease. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 Feb 26];8(10):e3266. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356550>
24. Brutus L, Castillo H, Bernal C, Salas NA, Schneider D, Santalla J-A, et al. Detectable *Trypanosoma cruzi* parasitemia during pregnancy and delivery as a risk factor for congenital Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2010 Nov [cited 2017 Feb 26];83(5):1044–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21036835>
25. Norman FF, López-Vélez R. Chagas disease and breast-feeding. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2013 Oct [cited 2017 Feb 26];19(10):1561–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24050257>
26. Dodd RY. Transmission of parasites by blood transfusion. *Vox Sang* [Internet]. 1998 [cited 2017 Feb 26];74 Suppl 2:161–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704440>
27. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *The Lancet*. 2010.
28. Jr CSK, Koval CE, van Duin D, de Moraes AG, Gonzalez BE, Avery RK, et al.

- Selecting suitable solid organ transplant donors: Reducing the risk of donor-transmitted infections. *World J Transplant* [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2017 Feb 26];4(2):43–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032095>
29. Chin-Hong P V., Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B, et al. Screening and Treatment of Chagas Disease in Organ Transplant Recipients in the United States: Recommendations from the Chagas in Transplant Working Group. *Am J Transplant* [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 Feb 26];11(4):672–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21401868>
30. Shikanai-Yasuda M, Carvalho N. Oral transmisión of Chagas disease. *Clin Infect Dis*. 2012;54:845–52.
31. Herwaldt BL. Laboratory-Acquired Parasitic Infections from Accidental Exposures. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2001 Oct 1 [cited 2017 Feb 26];14(4):659–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585780>
32. Rodrigues Coura J, Borges-Pereira J. Chagas disease. What we known and what should be improved: a systemic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45((3)):286–96.
33. Tarleton RL. Chagas disease: a role for autoimmunity? *Trends Parasitol*. 2003;19:447–51.
34. Rassi A, Marin JA, Rassi A, Neto, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting

- Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2017 Mar [cited 2017 Mar 2];112(3):224–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28225900>
35. Teixeira ARL, Hecht MM, Guimaro MC, Sousa AO, Nitz N. Pathogenesis of chagas' disease: parasite persistence and autoimmunity. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2011 Jul [cited 2017 Mar 1];24(3):592–630. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734249>
36. Woolsey AM, Burleigh BA. Host cell actin polymerization is required for cellular retention of Trypanosoma cruzi and early association with endosomal/lysosomal compartments. Cell Microbiol [Internet]. 2004 Sep 23 [cited 2017 Apr 25];6(9):829–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1462-5822.2004.00405.x>
37. Nagajyothi F, Machado FS, Burleigh BA, Jelicks LA, Scherer PE, Mukherjee S, et al. Mechanisms of Trypanosoma cruzi persistence in Chagas disease. Cellular Microbiology. 2012.
38. Andrade D, Serra R, Svensjö E, Lima APC, Ramos ES, Fortes FS, et al. Trypanosoma cruzi invades host cells through the activation of endothelin and bradykinin receptors: a converging pathway leading to chagasic vasculopathy. Br J Pharmacol [Internet]. 2012 Mar [cited 2017 Apr 26];165(5):1333–47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1476-5381.2011.01609.x>
39. Teixeira V de P, Hial V, Gomes RA, Castro EC, Reis M das G, Rodrigues ML, et al. Correlation between adrenal central vein parasitism and heart fibrosis in chronic chagasic myocarditis. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 1997 Feb [cited 2017 Apr 26];56(2):177–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>



pubmed/9080877

40. Combs TP, Nagajyothi, Mukherjee S, de Almeida CJG, Jelicks LA, Schubert W, et al. The Adipocyte as an Important Target Cell for *Trypanosoma cruzi* Infection. J Biol Chem [Internet]. 2005 Jun 24 [cited 2017 Apr 26];280(25):24085–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15843370>
41. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2011;1:92–100.
42. Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and Congenital Chagas Disease. In: Advances in parasitology [Internet]. 2011 [cited 2017 Apr 26]. p. 19–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820550>
43. Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. Curr Opin Infect Dis [Internet]. 2012 Aug [cited 2017 Apr 26];25(4):450–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614520>
44. Marin-Neto JA, Almeida Filho OC de, Pazin-Filho A, Maciel BC. [Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy]. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2002 Dec [cited 2017 Apr 26];79(6):623–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12532246>
45. Ribeiro ALP, Rocha MO da C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 1998 Jun [cited 2017 Apr 24];31(3):301–14. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-)

86821998000300008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

46. Malik LH, Singh GD, Amsterdam EA. Chagas Heart Disease: An Update. *The American journal of medicine*. 2015.
47. Mattu L, Singh G, Southard J, Al E. The Assassin: Chagas Cardiomyopathy. *Am J Med*. 2013;126(10):86.
48. Yancy C, Jessup M, Butler J, Al E. Guideline for the management of heart failure. ACCF/AHA. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 (16): e.
49. Martinelli Filho M, Se Siqueira S, MOreira H, Al E. Probability of occurrence of life-threatening ventricular arrhythmias in chagas´disease versus non-chagas´disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000;23: 1944-6.
50. Dávila D, JH D, G A de B, Al. E. Cardiac autonomic control mechanisms in the pathogenesis of Chagas´heart disease. *INterdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;2012:98073.
51. Marin-Neto JA, Tanowitz H, Malvestio L, Al. E. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas´disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol*. 1992;69: 780-4.
52. Freitas H, Chizzola P, Paes A, Al E. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas heart disease. *Int J Cardiol*. 2005;102(239–47).
53. Carod-Artal F, Vargas A, Horan T, et al. Chagasic cardiomyopathy is indepently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke*. 2005;36(965–70).
54. Oliveira J, Araujo R, Navarro M, et al. Cardiac thrombosis and

- thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;52:147–51.
55. Barbosa MM, Nunes MCP. [Risk stratification in Chagas disease]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2016 Oct 30];65 Suppl 2(Supl.2):17–21. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es/estratificacion-del-riesgo-enfermedad-chagas/articulo/90151727/>
56. Rassi A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Aug 24 [cited 2017 Mar 2];355(8):799–808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16928995>
57. RIBEIRO ALP, CAVALVANTI PS, LOMBARDI F, NUNES MDCP, BARROS MVL, ROCHA MODC. Prognostic Value of Signal-Averaged Electrocardiogram in Chagas Disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2008 Jul 8 [cited 2017 Mar 2];19(5):502–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266670>
58. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2007 Nov 14 [cited 2017 Feb 1];298(18):2171–81. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.18.2171>
59. Mitiko Matsuda N, Steven Miller IM, Paulo Barbosa Evora I IR. THE CHRONIC GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS OF CHAGAS DISEASE. *Clinics.* 2009;64(12):1219–24.

60. Brandasile N, Andreollo N, Leonardi L, Callejas Neto F. Carcinoma associated with Chaga's megaesophagus. *Rev Col Bras Cir.* 1985;12:196–9.
61. Dantas RO, Godoy R. The lower esophageal sphincter in patients with Chagas disease with peristalsis and aperistalsis. *Arq Gastroenterol.* 1983;20(13–6).
62. Garcia S, Aranha A, Garcia F, et al. A retrospective study of histopathological findings in 894 cases of megacolon: what is the relationship between megacolon and colonic cancer? *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2003;45(91–93).
63. Sartori A, Ibrahim K, Nunes Westphalen E, et al. Manifestations of Chagas Disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol.* 2007;10:31–50.
64. WHO. Control of Chagas disease. Second report of the WHO Expert Committee. Tech Rep Ser no 905 Geneva World Heal Organ. 2002. Consultado el 12 de marzo de 2017. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42443/1/WHO\\_TRS\\_905.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42443/1/WHO_TRS_905.pdf)
65. Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis.* 1995;21:551–5.
66. Mora M, Sanchez Negrete O, Marco D, Al E. Early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection using PCR, hemoculture, and capillary concentration, as compared with delayed serology. *J Parasitol.* 2005;91:1468–73.
67. Pérez-Molina JA, Perez AM, Norman FF, Monge-Maillo B, López-Vélez R. Old and new challenges in Chagas disease. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1347–56.
68. Gomes YM, Lorena VMB, Luquetti AO. Diagnosis of Chagas disease: what has

- been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Mar 3];115–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19753466>
69. Eaa Brasil P, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LH, Braga JU. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2010;10:337.
  70. Brazilian Consensus on Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38 Suppl(7–29).
  71. El Salvador- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Norma técnica de Prevención y Control de la Enfermedad de Chagas. PAHO. 2007. Consultado el 15 de febrero de 2017. [http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/derogados/norma\\_de\\_chagas.pdf](http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/derogados/norma_de_chagas.pdf)
  72. Duffy T, Bisio M, Altcheh J, Al E. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(4):e419.
  73. Moreira OC, Ramírez JD, Velázquez E, Melo MFAD, Lima-Ferreira C, Guhl F, et al. Towards the establishment of a consensus real-time qPCR to monitor *Trypanosoma cruzi* parasitemia in patients with chronic Chagas disease cardiomyopathy: A substudy from the BENEFIT trial. *Acta Trop.* 2013;125(1):23–31.
  74. Pozo-Pérez A, Jorquera-Fernández A, Rodríguez-Urbaneja F, Romero-Peña L, Geraldino-Carvajal O, Cáceres-Cauro A, et al. Péptido natriurético tipo B en pacientes con enfermedad de Chagas: utilidad diagnóstica en la insuficiencia

- cardiaca. *Invest Clin*. 2014;55(4):321–31.
75. Requena-Méndez A, López M, Angheben A, Izquierdo L, Ribeiro I, Pinazo M-J. Evaluating Chagas disease progression and cure through blood-derived biomarkers: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(9):957–76.
76. Elea L. Ficha técnica del Benznidazol. <http://www.elea.com/es/productos/1204/354/ABARAX.htm>).
77. <http://www.farmaciasahumada.cl/fasa/MFT/PRODUCTO/P10470.HTM>. Ficha técnica de Nifurtimox. Consultado 18 de Abril de 2017.
78. Coura J, de Castro S. A critical review of Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio Janeiro*. 2002;97:3-24.
79. de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1996 Nov 23 [cited 2017 Feb 1];348(9039):1407–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8937280>
80. Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Oct;59(4):526–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790423>
81. Molina I, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Treviño B, Serre N, Sao Avilés A, et al. Toxic Profile of Benznidazole in Patients with Chronic Chagas Disease: Risk Factors and Comparison of the Product from Two Different Manufacturers.

- Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct; 59(10):6125–31. Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.04660-14>
82. Forsyth CJ, Hernandez S, Olmedo W, Abuhamidah A, Traina MI, Sanchez DR, et al. Safety Profile of Nifurtimox for Treatment of Chagas Disease in the United States. Clin Infect Dis. 2016 Oct 15 ;63(8):1056–62.
83. Reithinger R, Tarleton RL, Urbina JA, Kitron U, Gürtler RE. Eliminating Chagas disease: challenges and a roadmap. BMJ. 2009 Apr 14;338:b1283.
84. Pinazo M-J, Espinosa G, Gállego M, López-Chejade PL, Urbina JA, Gascón J. Successful treatment with posaconazole of a patient with chronic Chagas disease and systemic lupus erythematosus. Am J Trop Med Hyg. 2010 Apr;82(4):583–7.
85. Molina I, Gómez i Prat J, Salvador F, B T, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazol for chronic Chagas´disease. N Engl J Med. 370(20):1899–908.
86. Bermudez J, Davies C, Simonazzi A, Pablo Real J, Palma S. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. Acta Trop.2016; 156:1–16.
87. Cancado JR. Long term evaluation of etiological treatment of chagas disease with benznidazole. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2017;44(1):29–37.
88. Reyes PA, Vallejo M. Trypanocidal drugs for late stage, symptomatic Chagas disease (Trypanosoma cruzi infection). Vallejo M, editor. Cochrane database Syst Rev. 2005 Oct 19;(4):CD004102.
89. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A, Rosas F, et al.

- Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1295–306.
90. Sosa-Estani S, Colantonio L, Segura EL. Therapy of chagas disease: implications for levels of prevention. *J Trop Med.* 2012;2012:292138.
91. Bern C. Chagas disease: Management of acute disease, early chronic disease, and disease in immunosuppressed hosts. Up To Date (en línea). <http://www.uptodate.com/contents/chagas-disease-management-of-acute-disease-early-chronic-disease-and-disease-in-immunosuppressed-hosts>
92. Primaria A, Carme &, Saumell R, Soriano-Arandes A, Solsona Díaz L, Brustenga JG, et al. Documento de consenso sobre el abordaje de la enfermedad de Chagas en atención primaria de salud de áreas no endémicas. *Aten Primaria.* 2015;47(5):308–17.
93. Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Alvarez M, Petti M, Bertocchi G. Side effects of benznidazole as treatment in chronic Chagas disease: fears and realities. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(2).
94. Pinazo M-J, Munoz J, Posada E, Lopez-Chejade P, Gallego M, Ayala E, et al. Tolerance of Benznidazole in Treatment of Chagas' Disease in Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Nov 1;54(11):4896–9.
95. Aldasoro E, Pinazo MJ, Oliveira I, Munoz J, Posada E, Requena-Méndez A, et al. Arthritis and benznidazole: more closely related than we thought. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Jan;59(1):727–9. <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.04078-14>



96. Marin-Neto JA, Rassi A, Avezum A, Mattos AC, Rassi A, Morillo CA, et al. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Jul;319–24.
97. Olivera MJ, Cucunubá ZM, Álvarez CA, Nicholls RS. Safety Profile of Nifurtimox and Treatment Interruption for Chronic Chagas Disease in Colombian Adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 Dec;93(6):1224–30.
98. Pérez-Molina JA, Sojo-Dorado J, Norman F, Monge-Maillo B, Díaz-Menéndez M, Albajar-Viñas P, et al. Nifurtimox therapy for Chagas disease does not cause hypersensitivity reactions in patients with such previous adverse reactions during benznidazole treatment. *Acta Trop* [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Mar 3];127(2):101–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23583863>
99. Jackson Y, Alirol E, Getaz L, Wolff H, Combescure C, Chappuis F. Tolerance and Safety of Nifurtimox in Patients with Chronic Chagas Disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2010 Nov 15 [cited 2017 Mar 3];51(10):e69–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20932171>
100. Sosa-Estani S, Viotti R, Segura EL. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Mar 3];167–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19753472>
101. Control and prevention of Chagas disease in Europe Report of a WHO Informal Consultation (jointly organized by WHO headquarters and the WHO Regional Office for Europe). *World Heal Organ* [Internet]. 2009 [cited 2017 Apr 8];

- Consultado el 5 de marzo de 2017. Available from: [http://www.fac.org.ar/1/comites/chagas/Chagas\\_WHO\\_Technical\\_Report\\_16\\_06\\_10.pdf](http://www.fac.org.ar/1/comites/chagas/Chagas_WHO_Technical_Report_16_06_10.pdf)
102. Herrador Z, Rivas E, Gherasim A, Gomez-Barroso D, García J, Benito A, et al. Using hospital discharge database to characterize Chagas disease evolution in Spain: there is a need for a systematic approach towards disease detection and control. Chippaux J-P, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2015 Apr 17 [cited 2017 Mar 4];9(4):e0003710. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003710>
  103. Basile L, Jansa JM, Carlier Y, Salamanca DD, Angheben A, Bartoloni A, et al. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. Euro Surveill [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2017 Mar 4];16(37). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944556>
  104. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Norman F, Navarro M, Monge-Maillo B, Díaz-Menéndez M, et al. Chagas disease in Latin American migrants: a Spanish challenge. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2011 Jul [cited 2017 Mar 4];17(7):1108–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073628>
  105. Instituto Nacional de Estadística. Sistema de Información Demográfica. Padrón Municipal. INE. 2014 [cited 2017 Mar 4]. p. Consultado en Marzo de 2017. Available from: <http://www.ine.es/SID/InformeAccesibilidad.do>
  106. Documentos De Consenso. Infección de Donante [Internet]. 2004 [cited 2017 Mar 22]. Available from: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/infecciondonante.pdf>.

107. Sanidad y Consumo M de. REAL DECRETO 1088/2005 [Internet]. BOE 225. 2005. p. <http://www.boe.es/boe/dias/2005/09/20/pdfs/A31288->. Available from: <http://www.boe.es/boe/dias/2005/09/20/pdfs/A31288-31304.pdf>
108. PLAN NACIONAL DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL. 2008 [cited 2017 Mar 22]. Available from: <http://www.ont.es/infesp/ProyectosEnMarcha/PlanNacionaldeSangredeCordonUmbilical.pdf>
109. Requena-Méndez A, Bussion S, Aldasoro E, Jackson Y, Angheben A, Moore D, et al. Cost-effectiveness of Chagas disease screening in Latin American migrants at primary health-care centres in Europe: a Markov model analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 Mar 24];5(4):e439–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28256340>
110. Imaz-Iglesia I, Miguel LG-S, Ayala-Morillas LE, García-Pérez L, González-Enríquez J, Blasco-Hernández T, et al. Economic evaluation of Chagas disease screening in Spain. *Acta Trop* [Internet]. 2015;148:77–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25917718>
111. Uellendahl M, Siqueira MEM de, Calado EB, Kalil-Filho R, Sobral D, Ribeiro C, et al. Cardiac Magnetic Resonance-Verified Myocardial Fibrosis in Chagas Disease: Clinical Correlates and Risk Stratification. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016 Nov [cited 2017 Apr 10];107(5):460–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27982271>
112. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Mar 24];27(2):160–74. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/nmo.12477>

113. Brasil PEAA do, Castro R, Castro L de. Commercial enzyme-linked immunosorbent assay versus polymerase chain reaction for the diagnosis of chronic Chagas disease: a systematic review and meta-analysis. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Mar 15];111(1):1–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814640>
114. Cerisola J. Immunodiagnosis of Chagas `s disease: haemagglutination and immunofluorescence test. J Parasitol. 1970;56:409–10.
115. Britto C, Cardoso MA, Wincker P, Morel CM. A simple protocol for the physical cleavage of Trypanosoma cruzi kinetoplast DNA present in blood samples and its use in polymerase chain reaction (PCR)-based diagnosis of chronic Chagas disease. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. [cited 2017 Feb 1];88(1):171–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8246754>
116. Avila HA, Sigman DS, Cohen LM, Millikan RC, Simpson L. Polymerase chain reaction amplification of Trypanosoma cruzi kinetoplast minicircle DNA isolated from whole blood lysates: diagnosis of chronic Chagas' disease. Mol Biochem Parasitol [Internet]. 1991 Oct [cited 2017 Feb 1];48(2):211–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1662334>
117. OMS. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias - Segunda edición: Protozoos: Tripanosomiasis americana: Benznidazol. [Internet]. 1996 [cited 2017 Feb 1]. p. Consultado en Enero de 2017. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2924s/2.11.1.html>
118. OMS. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias - Segunda edición:

- Protozoos: Tripanosomiasis americana: Nifurtimox.
- <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2924s/2.11.2.html> [Internet]. 1996 [cited 2017 Feb 1]. p. Consultado En Enero de 2017. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2924s/2.11.2.html>
119. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). [Internet]. 2009 [cited 2017 Mar 14]; Available from: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
  120. Pinazo M-J, Guerrero L, Posada E, Rodríguez E, Soy D, Gascon J. Benznidazole-related adverse drug reactions and their relationship to serum drug concentrations in patients with chronic chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 Jan [cited 2017 Feb 15];57(1):390–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23114763>
  121. Antonio Marin-Neto J, Rassi Jr A, Avezum Jr A, Mattos AC, Rassi A. The BENEFIT trial: testing the hypothesis that trypanocidal therapy is beneficial for patients with chronic Chagas heart disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio Janeiro*. 2009;104:319–24.
  122. Marin-Neto JA, Rassi A, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: The BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT).
  123. Pecoul B, Batista C, Stobbaerts E, Ribeiro I, Vilasanjuan R, Gascon J, et al. The BENEFIT Trial: Where Do We Go from Here? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2):2–5.

124. Perez-Molina JA, Perez-Ayala A, Parola P, Jackson Y, Odolini S, Lopez-Velez R, et al. EuroTravNet: imported Chagas disease in nine European countries, 2008 to 2009. *Euro Surveill* [Internet]. 2011 Sep 15 [cited 2017 Apr 1];16(37). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21944557>
125. Meymandi SK, Forsyth CJ, Soverow J, Hernandez S, Sanchez D, Montgomery SP, et al. Prevalence of Chagas Disease in the Latin American-born Population of Los Angeles. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Feb 12 [cited 2017 Apr 1];61:2. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cix064>
126. INE. INE. Consultado el 12 de mayo de 2017. Available from: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e245/p04/provi/10/&file=0ccaa002.px>.
127. Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Pou D, Sánchez-Montalv A, Cabezós J, et al. Trypanosoma cruzi infection in a non-endemic country: epidemiological and clinical profile. *Eur Soc Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 [cited 2017 Apr 1];20:706–12. Available from: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)61163-0/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)61163-0/pdf)
128. Alonso-Vega C, Billot C, Torrico F. Achievements and challenges upon the implementation of a program for national control of congenital Chagas in Bolivia: results 2004-2009. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2013 [cited 2017 May 6];7(7):e2304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875039>
129. Fernandez AB, Nunes MCP, Clark EH, Samuels A, Menacho S, Gomez J, et al. Electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in Chagas disease: findings in residents of rural Bolivian communities hyperendemic for Chagas

- disease. *Glob Heart* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Apr 23];10(3):159–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407511>
130. Ferreira Filho JCR, Costa PI da, Buainain A, Rosa JA da. [Seropositivity for Chagas disease among blood donors in Araraquara, State of São Paulo, between 2004 and 2008]. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. [cited 2017 Apr 23];44(1):110–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21340421>
131. Moscatelli G, Berenstein A, Tarlovsky A, Siniawski S, Biancardi M, Ballering G, et al. Urban Chagas disease in children and women in primary care centres in Buenos Aires, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2015 Aug [cited 2017 May 6];110(5):644–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222020>
132. Murcia L, Carrilero B, Ferrer F, Roig M, Franco F, Segovia M. Success of benznidazole chemotherapy in chronic *Trypanosoma cruzi*-infected patients with a sustained negative PCR result. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2016;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2733-6>
133. Jackson Y, Gétaz L, Wolff H, Holst M, Mauris A, Tardin A, et al. Prevalence, clinical staging and risk for blood-borne transmission of Chagas disease among Latin American migrants in Geneva, Switzerland. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010 Feb 2 [cited 2017 May 6];4(2):e592. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20126397>
134. Gobbi F, Angheben A, Anselmi M, Postiglione C, Repetto E, Buonfrate D, et al. Profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a tropical medicine reference center, Northern Italy. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 May

- 6];8(12):e3361. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25502927>
135. Ramsey JM, Elizondo-Cano M, Sanchez-González G, Peña-Nieves A, Figueroa-Lara A. Opportunity Cost for Early Treatment of Chagas Disease in Mexico. Gürtler RE, editor. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2014 Apr 17 [cited 2017 Apr 23];8(4):e2776. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743112>
  136. Brasil PEAA, De Castro L, Hasslocher-Moreno AM, Sangenis LHC, Braga JU. ELISA versus PCR for diagnosis of chronic Chagas disease: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis [Internet]. 2010;10:337. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3004908&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  137. Ferrer E, Lares M, Vietri M, Medina M. Comparación entre técnicas inmunológicas y moleculares para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2013 May [cited 2017 Apr 24];31(5):277–82. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X12002820>
  138. Norman F, González-tomé MI, Rivera M, Cama I, Flores-chávez M, Rodríguez-gómez L, et al. Recomendaciones para el diagnóstico , seguimiento y tratamiento de la con enfermedad de Chagas embarazada y del niño. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2014;31(8):535–42. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X12003217>
  139. Nación. MDSD La. Guia para la atencion al paciente infectado con Trypanosoma cruzi. 2012;2012:79. Consultado el 12 de mayo de 2017. Available from: [http://www.msal.gov.ar/chagas/images/stories/Equipos/Guia\\_Nacional\\_Chagas\\_version\\_27092012.pdf](http://www.msal.gov.ar/chagas/images/stories/Equipos/Guia_Nacional_Chagas_version_27092012.pdf)



140. Machado-de-Assis GF, Diniz GA, Montoya RA, Dias JCP, Coura JR, Machado-Coelho GLL, et al. A serological, parasitological and clinical evaluation of untreated Chagas disease patients and those treated with benznidazole before and thirteen years after intervention. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(7):873–80.
141. C.A. Morillo, J.A. Marin-Neto, A. Avezum, S. Sosa-Estani, A. Rassi, Jr., F. Rosas, E. Villena, R. Quiroz RB, C. Britto, F. Guhl, E. Velazquez, L. Bonilla, B. Meeks, P. Rao-Melacini, J. Pogue, A. Mattos, J. Lazdins AR, S.J. Connolly, and S. Yusuf for the BENEFICIAL Randomized trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *n engl j med*. 2015;373(14):1295–306.
142. Andrade JP de, Marin Neto JA, Paola AAV de, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Bacal F, et al. I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2017 Apr 10];96(6):434–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789345>
143. Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, Herrera RN, et al. [Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2008 Feb [cited 2017 Feb 1];26(2):99–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18341922>
144. Benziger CP, do Carmo GAL, Ribeiro ALP. Chagas Cardiomyopathy. *Cardiol Clin* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Apr 10];35(1):31–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27886788>
145. Acquatella H. Echocardiography in Chagas Heart Disease. *Circulation* [Internet]. 2007 [cited 2017 Apr 24];115(9). Available from: <http://circ.ahajournals.org/>

content/115/9/1124.long

146. Fernandez AB, Nunes MCP, Clark EH, Samuels A, Menacho S, Gomez J, et al. Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities in Chagas Disease. *Glob Heart* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Apr 12];10(3):159–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407511>
147. Torreão JA, Ianni BM, Mady C, Naia E, Rassi CH, Nomura C, et al. Myocardial tissue characterization in Chagas' heart disease by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* [Internet]. 2015 Nov 18 [cited 2017 May 7];17:97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26581396>
148. Pérez-Ayala A, Pérez-Molina JA, Norman F, Monge-Maillo B, Faro M V, López-Vélez R. Gastro-intestinal Chagas disease in migrants to Spain: prevalence and methods for early diagnosis. *Ann Trop Med Parasitol* [Internet]. 2011 Jan 22 [cited 2017 Apr 12];105(1):25–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294946>
149. Remes-Troche JM, Torres-Aguilera M, Antonio-Cruz KA, Vazquez-Jimenez G, De-La-Cruz-Patiño E. Esophageal motor disorders in subjects with incidentally discovered Chagas disease: a study using high-resolution manometry and the Chicago classification. *Dis Esophagus* [Internet]. 2014 Aug [cited 2017 Apr 12];27(6):524–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088758>
150. Castro C, Hernandez EB, Rezende J, Prata A. Estudo radiológico do megacólon em área endêmica de doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2010 Oct [cited 2017 Apr 12];43(5):562–6. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-)

86822010000500018&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

151. Corsi PR, Cretella CM, Gagliardi D, Viana A de T, Fava J. [Incidence of symptomatic megacolon in patients with chagasic megaesophagus]. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. [cited 2017 Apr 12];38(1):9–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1307062>
  
152. Castro C, Hernandez EB, Rezende J, Prata A. Occurrence of dolichocolon without megacolon in chronic Chagas disease patients. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2012 Jun [cited 2017 Apr 12];45(3):353–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22760135>
  
153. Bozelli CE, Araújo SM de, Guilherme ALF, Gomes ML. [Clinical and epidemiological profile of patients with Chagas disease at the University Hospital in Maringá, Paraná, Brazil]. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2006 May [cited 2017 Apr 12];22(5):1027–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680355>
  
154. Pinazo MJ, Cañas E, Elizalde JI, García M, Gascón J, Gimeno F, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 Apr 12];33(3):191–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837482>
  
155. Melo MF, Moreira OC, Tenório P, Lorena V, Lorena-Rezende I, Júnior W, et al. Usefulness of real time PCR to quantify parasite load in serum samples from chronic Chagas disease patients. *Parasit Vectors* [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2017 Apr 12];8(1):154. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25890282>

156. Sabino EC, Ribeiro AL, Salemi VMC, Di Lorenzo Oliveira C, Antunes AP, Menezes MM, et al. Ten-Year Incidence of Chagas Cardiomyopathy Among Asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-Seropositive Former Blood Donors. *Circulation* [Internet]. 2013 Mar 12 [cited 2017 Apr 12];127(10):1105–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23393012>
157. Muñoz Saravia SG, Haberland A, Bartel S, Araujo R, Valda G, Duchon D, et al. Distinct Patterns of Autoantibodies Against G-Protein–Coupled Receptors in Chagas’ Cardiomyopathy and Megacolon. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Aug 3 [cited 2017 Apr 12];56(6):526–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20670767>
158. Renda F, Landoni G, Bertini Malgarini R, Assisi A, Azzolini ML, Mucchetti M, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A National Analysis of Data from 10-Year Post-marketing Surveillance. *Drug Saf.* 2015;38(12):1211–8.
159. Sperandio da Silva GM, Mediano MFF, Alvarenga Americano do Brasil PE, da Costa Chambela M, da Silva JA, de Sousa AS, et al. A clinical adverse drug reaction prediction model for patients with chagas disease treated with benznidazole. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2017 Apr 12];58(11):6371–7. Available from: <http://aac.asm.org/cgi/doi/10.1128/AAC.02842-14>
160. Antinori S, Grande R, Bianco R, Traversi L, Cogliati C, Torzillo D, et al. High frequency of adverse reactions and discontinuation with benznidazole treatment for chronic Chagas disease in Milan, Italy. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2017 Apr 12];60(12):1873–5. Available from:

<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ230>

161. Gorgolas M, Robles I, Cabello A, Perez-Tanoira R, Peremarch CPJ, Fernandez-Roblas R, et al. The use of steroids to prevent cutaneous reactions to benznidazole in patients with Chagas disease. *Pathog Glob Heal*. 2013;107(3):157–60.
162. Bianchi F, Cucunubá Z, Guhl F, González NL, Freilij H, Nicholls RS, et al. Follow-up of an asymptomatic Chagas disease population of children after treatment with nifurtimox (Lampit) in a sylvatic endemic transmission area of Colombia. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Apr 13];9(2):e0003465. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25723465>
163. Sguassero Y, Cuesta CB, Roberts KN, Hicks E, Comandé D, Ciapponi A, et al. Course of Chronic *Trypanosoma cruzi* Infection after Treatment Based on Parasitological and Serological Tests: A Systematic Review of Follow-Up Studies. Cunha-Neto E, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Oct 5 [cited 2017 Apr 14];10(10):e0139363. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26436678>
164. Bermudez J, Davies C, Simonazzi A, Pablo Real J, Palma S. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. *Acta Tropica*. 2016.
165. Pérez-Molina JA. Management of *Trypanosoma cruzi* coinfection in HIV-positive individuals outside endemic areas. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 Apr 14];27(1):9–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275694>

166. Pinto MT, Rodrigues ES, Malta TM, Azevedo R, Takayanagui OM, Valente VB, et al. HTLV-1/2 seroprevalence and coinfection rate in Brazilian first-time blood donors: an 11-year follow-up. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. [cited 2017 Apr 14];54(3):123–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22634882>
167. Pinazo M-J, Ignacio Elizalde J, de Jesús Posada E, Gascón J. Co-infection with two emergent old pathogens: *Trypanosoma cruzi* and *Helicobacter pylori*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010 Dec [cited 2017 Apr 14];28(10):751–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20580134>
168. Salvador F, Sulleiro E, Sánchez-Montalvá A, Martínez-Gallo M, Carrillo E, Molina I. Impact of Helminth Infection on the Clinical and Microbiological Presentation of Chagas Diseases in Chronically Infected Patients. Hsieh MH, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Apr 26 [cited 2017 Apr 14];10(4):e0004663. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27115603>
169. Ramos JM, Leon R, Andreu M, de las Parras ER, Rodriguez-Diaz JC, Esteban A, et al. Serological study of *Trypanosoma cruzi*, *Strongyloides stercoralis*, HIV, human T cell lymphotropic virus (HTLV) and syphilis infections in asymptomatic Latin-American immigrants in Spain. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2017 Apr 1];109(7):447–53. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1093/trstmh/trv043>